



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 15697

To cite this version :

Rodier, Ségolène. *Étude pilote préliminaire à la comparaison des effets cardio-respiratoires de deux doses de doxapram chez le chien dolichocéphale*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2016, 71 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

ANNEE 2016 THESE : 2016 – TOU 3 – 4020

ETUDE PILOTE PRÉLIMINAIRE À LA COMPARAISON DES EFFETS CARDIO- RESPIRATOIRES DE DEUX DOSES DE DOXAPRAM CHEZ LE CHIEN DOLICHOCÉPHALE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

RODIER Ségolène

Née le 11 juillet 1989 à Muret (31)

Directeur de thèse : M le Docteur Patrick VERWAERDE

JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :
M. Patrick VERWAERDE
M. Giovanni MOGICATO

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mise à jour au 01/03/2015

Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directrice : **Madame Isabelle CHMITELIN**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. MILON Alain, *Microbiologie moléculaire*
M. MARTINEAU Guy, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
M. DUCOS Alain, *Zootecnie*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
M. PICAVET Dominique, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
M. SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*

Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*

Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*

M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*

M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*

Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*

Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*

Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*

M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*

Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*

M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*

M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*

M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*

Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*

M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*

M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*

Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*

M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*

Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*

M. **TANIS Jean-Benoît**, *Anatomie – Imagerie Médicale*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE, Professeur des Universités, praticien hospitalier, *Anesthésiologie*, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE, Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, *Anesthésie, Réanimation*, qui m'a fait l'honneur et le plaisir d'accepter la direction de cette thèse,

Sincères reconnaissances.

A Monsieur le Docteur Giovanni MOGICATO, Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, *Anatomie-Imagerie*, qui nous a fait l'honneur de prendre part à notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A Mademoiselle le Docteur Sandra JACQUES, *Anesthésie, Réanimation*, pour son aide et son soutien dans la réalisation de la phase expérimentale,

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma gratitude.

Aux étudiants et leurs chiens qui ont bien voulu se prêter aux expérimentations,

Qu'ils trouvent ici l'écho de leurs efforts.

Table des matières

Table des illustrations.....	8
Table des annexes.....	9
Glossaire.....	9
INTRODUCTION.....	11
PARTIE A– RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	12
I. La respiration.....	12
I.1. Généralités.....	12
I.2. Le chémoréflexe central	14
I.3. Le chémoréflexe périphérique.....	16
I.3.1. Présentation	16
I.3.2. Organisation structurelle du glomus carotidien.....	17
I.3.2.1. Anatomie	17
I.3.2.2. Histologie	18
I.3.2.3. Ultrastructure.....	19
I.3.3. Physiologie du glomus carotidien	21
I.4. Modulation de l'activité des chémorécepteurs	29
I.4.1. Modulations physiologiques.....	29
I.4.2. Modulations pathogéniques.....	29
II. Le Doxapram.....	30
II.1. Généralités.....	30
II.2. Pharmacocinétique, pharmacodynamie, toxicologie	30
II.3. Effets pharmacologiques	32
II.4. Doses thérapeutiques.....	35
II.5. Effets pharmacologiques du doxapram	40
II.5.1. Effets du doxapram sur la ventilation.....	40
II.5.2. Effets cardio-vasculaires du doxapram.....	43
II.5.3. Effets rythmologiques du doxapram	44
II.5.4. Doxapram et hypoxie	44
II.6. Usages et indications du doxapram	47
III. Problématique clinique conduisant à cette étude expérimentale	49

PARTIE B – APPROCHE EXPERIMENTALE	50
I- MATERIELS ET METHODES	50
I-1 Sujets d'étude.....	50
I-2 Etablissement du protocole d'étude.....	50
I-3 Séquences expérimentales	51
II- RESULTATS	53
II-1 Essai pilote : effets d'une dose faible de doxapram chez le chien vigile	53
II-2 Essai pivot préliminaire : effets comparés de 2 doses distinctes de doxapram administrées en intraveineux sous forme de bolus	54
III- DISCUSSION	58
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	60
Bibliographie	61
Annexes.....	65

Table des illustrations

Figure 1 : représentation schématique de la localisation des sites de la rythmogénèse et de l'intégration respiratoires au sein du tronc cérébral	12
Figure 2 : facteurs influençant la distribution tissulaire en dioxygène (Di O ₂)	14
Figure 3 : représentation simplifiée des zones de chémosensibilité centrale au sein du tronc cérébral ventral.....	14
Figure 4 : principe de l'activation du chémoréflexe central	15
Figure 5 : localisation des chémorécepteurs périphériques.....	16
Figure 6 : localisation du corps carotidien. IC : carotide interne, EC : carotide externe, CC : carotide commune	17
Figure 7 : représentation schématique de l'organisation histologique du glomus carotidien.....	18
Figure 8 : section de corps carotidien de lapin.	19
Figure 9 : section d'un corps carotidien de lapin.	20
Figure 10 : synapse entre les cellules chémoréceptrices et les terminaisons nerveuses sensorielles. ...	21
Figure 11 : représentation schématique du fonctionnement global du glomus carotidien	22
Figure 12 : schéma de la transduction du message hypoxique au niveau du corps carotidien.....	23
Figure 13 : le modèle OH-2.....	25
Figure 14 : Modèle de l'AMPK	26
Figure 15 : illustration de la transmission du message en milieu acide (hypercapnie/acidose)	26
Figure 16 : illustration des effets systémiques initiés par le chémoréflexe périphérique.	28
Figure 17 : structure chimique du doxapram.....	30
Figure 18 : pharmacocinétique du doxapram, déterminée à partir de la concentration sanguine en métabolites et molécule inchangée, chez 12 chiens.	31
Figure 19 : sites d'action du doxapram.	33

Figure 20 : le doxapram inhibe l'activité des canaux K TASK-1	34
Figure 21 : l'inhibition des canaux TASK par le doxapram est lentement réversible.....	35
Figure 22 : relation dose-réponse dans les changements d'activité des neurones médullaires et de la respiration suite à l'injection IV de doxapram.	37
Figure 23 : effet de 0.25 mg/kg IV de doxapram sur les réponses ventilatoires et neuronales	38
Figure 24 : effet de différentes doses de doxapram sur l'activité du nerf phrénique prise comme index de la respiration avant et après dénervation du CSN, sur des chats anesthésiés au chloralose.	39
Figure 25 : fréquence respiratoire sur 10 veaux après l'injection intraveineuse de 2 mg/kg de doxapram ou theophylline.	41
Figure 26 : PaO ₂ , PaCO ₂ et pH artériel sur 18 veaux avant et après l'administration de 0.89 mg/kg doxapram, prethcamide et lobeline.....	42
Figure 27 : pression systolique pulmonaire mesurée sur 10 veaux suite à l'injection de doxapram et théophylline	44
Figure 28 : équivalence PaO ₂ /doses de doxapram, et durée des effets.....	44
Figure 29 : stimulation de la ventilation par une perfusion de doxapram à des niveaux différents de PaO ₂	46
Figure 30 : stimulation de la ventilation par une perfusion de doxapram à différents niveaux de PaCO ₂ sur 4 chats.	47
Figure 31 : résumé de la séquence expérimentale	52
Figure 32 : moyenne des fréquences et pressions artérielles des 3 chiens du pilote	54
Figure 33 : variations au cours du temps des valeurs de FR et de FC enregistrées sur 4 chiens recevant respectivement 2 doses de doxapram (0.02 mg/kg et 2 mg/kg) après une période de « wash-out » d'au moins 48h.	55
Figure 34 : variations au cours du temps des valeurs de pression artérielle systolique , diastolique et moyenne enregistrées sur 4 chiens recevant respectivement 2 doses de doxapram (0.02 mg/kg et 2 mg/kg) après une période de « wash-out » d'au moins 48h.	56
Figure 35 : moyenne des gazométries artérielles des 4 chiens à 0.02 mg/kg et 2 mg/kg de doxapram	57
Tableau 1 : illustration de la diversité des canaux potassiques présents dans les cellules chémoréceptrices.....	23

Table des annexes

Annexe 1 : Résumé des Caractéristiques du Produit

Annexe 2 : valeurs usuelles

Annexe 3 : feuille de suivi

Glossaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Adénosine MonoPhosphate

AMPK : Adénosine MonoPhosphate kinase

ATP : Adénosine TriPhosphate

BK_{Ca} : type de canal potassique

C2 : vertèbre cervicale numéro 2

Ca²⁺ : ion calcium

CamKKB : type de kinase

CO : monoxyde de carbone
 CO₂ : dioxyde de carbone
 DL₅₀ : dose létale 50
 ECG : électrocardiogramme
 Fe²⁺ : ion fer
 FC : fréquence cardiaque
 FR : fréquence respiratoire
 H⁺ : proton
 H₂CO₃ : acide carbonique
 H₂S : sulfure d'hydrogène
 HCO₃⁻ : ion bicarbonate
 HIF-1 : facteur de transcription
 IV : intra-veineux
 K : potassium
 K2P : canaux potassiques dont le domaine P est en tandem
 LKB1 : type de kinase
 Na⁺ : ion sodium
 NADH : forme réduite de la Nicotinamide Adénine Dinucléotide
 NADPH : forme réduite de la Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
 NO : monoxyde d'azote
 O₂ : dioxygène
 PA : pression artérielle
 PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone
 PaO₂ : pression artérielle en dioxygène
 PAD : pression artérielle diastolique
 PAM : pression artérielle moyenne
 PAS : pression artérielle systolique
 PCO₂ : pression en dioxyde de carbone
 PET MAP : appareil de mesure non invasive des pressions artérielles
 PO₂ : pression en dioxygène
 RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
 ROS : Reactive Oxygen Species
 SCN : nerf du sinus carotidien
 SO₂ : saturation en dioxygène
 TASK : Twik-related Acid Sensitive K-channel
 t_{1/2α} : temps de distribution plasmatique de la moitié de la dose
 t_{1/2β} : temps d'élimination tissulaire de la moitié de la dose

INTRODUCTION

L'organisme reste en équilibre par rapport aux variations induites par le milieu extérieur grâce à diverses régulations fines, et indépendantes de l'ensemble des fonctions vitales. Ces régulations peuvent être de nature endocrine ou nerveuse et restent indépendantes de la volonté. La majorité des régulations rapides repose sur l'activité du système nerveux autonome. Ce système comprend 2 composantes opposées qui ajustent en permanence l'ensemble des fonctions végétatives: le système nerveux (ortho)sympathique et le système nerveux parasympathique. Une des principales fonctions du système nerveux autonome réside dans le maintien d'une distribution tissulaire en oxygène adaptée aux besoins de l'organisme.

Les neurones du tronc cérébral qui contrôlent le cycle respiratoire répondent aux changements de teneur en dioxygène et dioxyde de carbone du sang maintenant ainsi l'homéostasie. Pour illustrer ce mécanisme, il suffit de retenir, quelques instants, sa respiration. Le taux sanguin de dioxyde de carbone s'élève et le taux sanguin de dioxygène chute. Le besoin de respirer, induit par ces changements dans les gaz du sang, devient alors irrésistible. En situation physiologique, le stimulus principal et dominant de la respiration est l'élévation sanguine du taux de dioxyde de carbone plus que la diminution sanguine en dioxygène (Guyton et al., 2006).

Cette régulation nerveuse repose principalement sur 2 arcs réflexes complémentaires : le chémoréflexe central et le chémoréflexe périphérique.

Le doxapram est un médicament utilisé depuis plus de 50 ans en tant qu'analeptique respiratoire. Néanmoins, sa pharmacologie reste mal élucidée et son mécanisme d'action commence à peine à être compris. Ses applications thérapeutiques usuelles se réduisent désormais à l'initiation des mouvements respiratoires chez le nouveau-né dont les voies respiratoires sont dégagées. Il apparaît que les données parcellaires acquises sur ce médicament témoignent d'une action dose-dépendante sur les mécanismes initiateurs de la respiration. Ce constat légitime le potentiel intérêt du doxapram pour l'étude et la modulation pharmacologique des chémoréflexes central et/ou périphérique. La stimulation séquencée de ces 2 arcs réflexes pourrait permettre de mieux comprendre la pertinence thérapeutique du doxapram en tant qu'analeptique cardio-respiratoire. Ainsi, ce travail pourrait à terme préciser les indications et contre-indications de ce médicament en réanimation vétérinaire. Dans ce travail nous allons nous attacher à comparer l'effet de 2 doses distinctes de doxapram, afin d'établir si il est possible de réaliser une stimulation distincte et/ou séquencée de ces 2 arcs chémoréflexes chez le chien vigile.

PARTIE A- RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. La respiration

I.1. Généralités

La respiration est un phénomène rythmé, contrôlé par les neurones des centres respiratoires qui se situent dans le tronc cérébral et plus précisément dans le bulbe rachidien (figure 1) :

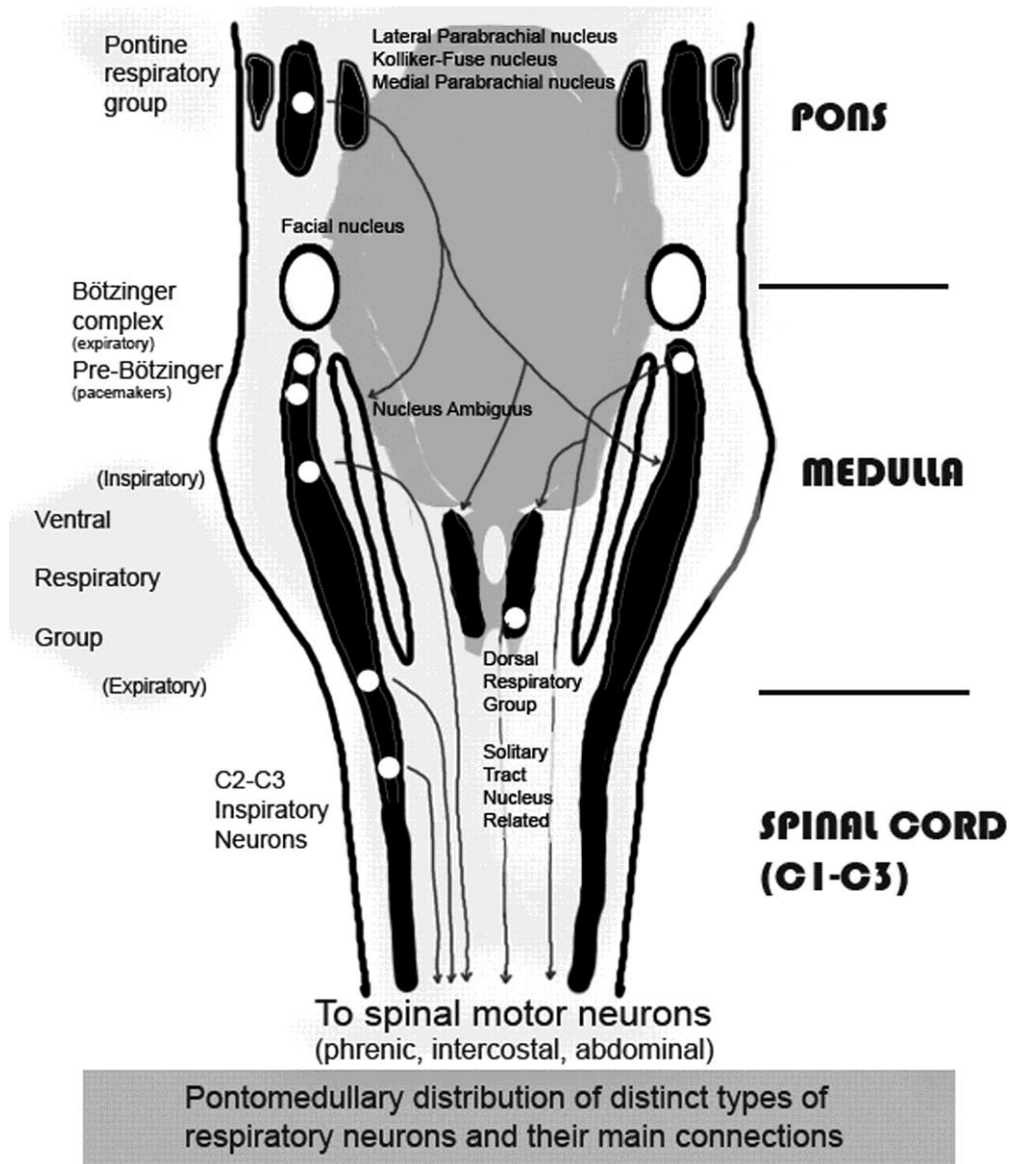


Figure 1 : représentation schématique de la localisation des sites de la rythmogénèse et de l'intégration respiratoires au sein du tronc cérébral (vue dorsale) (ACCP/AAP Pediatric Pulmonary Board Review 2010).

- le complexe cellulaire « pré-Bötzing » constitue le pacemaker de la ventilation. Des expériences lésant ou inhibant cette région ont en effet montré une perturbation conséquente du rythme respiratoire (Smith et al., 2007).

- Le noyau du tractus solitaire ou groupe respiratoire dorsal constitue le centre d'intégration des réflexes de l'homéostasie cardio-respiratoire. Il intervient essentiellement dans l'initiation de l'inspiration (Guyton et al., 2005).

- Le groupe respiratoire ventral peut être séparé en deux sous-groupes :

- le groupe caudal (ou noyau ambigu), inspiratoire, qui innerve le diaphragme et les muscles intercostaux externes

- le groupe rostral (ou noyau retro ambigu), expiratoire, qui innerve les muscles abdominaux et intercostaux internes.

En situation physiologique, les neurones du groupe respiratoire ventral sont inactifs. Une respiration normale résulte de la seule activité du groupe respiratoire dorsal pour la partie inspiratoire, l'expiration apparaît passive et repose sur l'élasticité des poumons et de la cage thoracique (Guyton et al., 2005).

L'hypothèse d'une communication neuronale entre le noyau du tractus solitaire, le complexe « pré-Bötzinger » et le groupe respiratoire ventral permet d'expliquer, en condition physiologique, la genèse des mouvements ventilatoires.

- Le noyau parabrachial et le noyau de Kolliker-Fuse forment le centre pneumotaxique. Il peut interrompre l'inspiration par le réflexe de Hering-Breuer :

- En réponse à un étirement thoracique important, des mécanorécepteurs situés dans les muscles lisses de l'arbre respiratoire et les muscles intercostaux vont, par l'intermédiaire du nerf vague (X), activer le centre pneumotaxique et interrompre l'inspiration en inhibant l'activité du centre apneustique (promoteur de l'inspiration).

- Par l'intermédiaire de ce réflexe, le centre pneumotaxique permet de contrôler la fréquence et l'amplitude des mouvements ventilatoires (Guyton et al., 2005) en situation extra-physiologique.

Il est à remarquer néanmoins que d'autres arcs réflexes initiés par divers mécanorécepteurs de l'appareil respiratoire peuvent aussi influencer le motif respiratoire en situations pathologiques: récepteurs sensibles aux molécules irritantes, récepteurs J alvéolocapillaires sensibles aux distorsions mécaniques et à la congestion.

Ainsi, il apparaît que la ventilation et la distribution tissulaire en oxygène sont finement régulées par différents arcs réflexes intervenant (figure 2) sur le contrôle central et/ou périphérique de la respiration dans ses composantes ventilatoire et hémotique. Les chémoréflexes périphérique et central, respectivement sensibles à la pression partielle artérielle en oxygène et en gaz carbonique, ont des effets cardio-respiratoires qui participent au maintien de l'homéostasie globale de l'organisme.

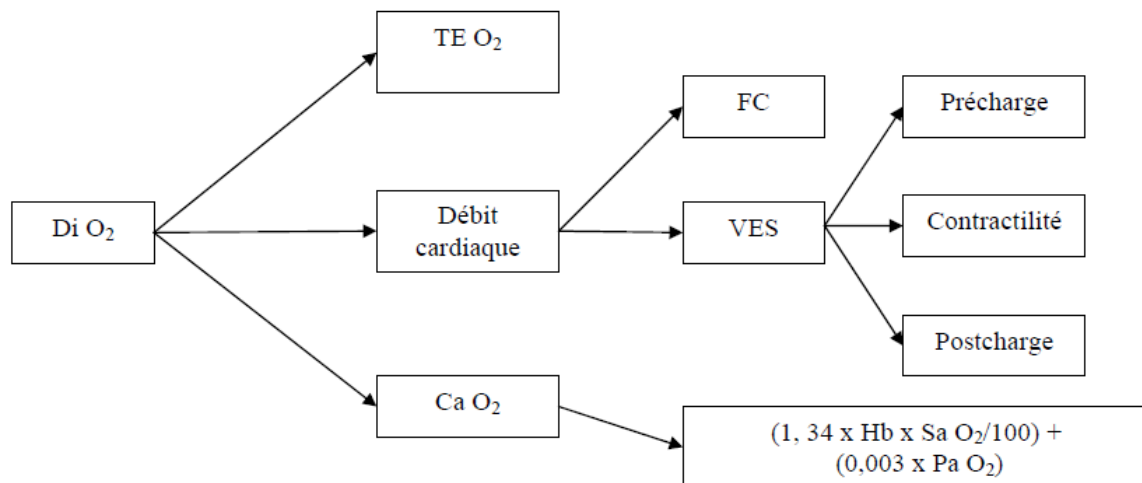


Figure 2 : facteurs influençant la distribution tissulaire en dioxygène (Di O_2). TE O_2 : taux d'extraction du dioxygène, VES : volume d'éjection systolique, FC : fréquence cardiaque, Ca O_2 : contenu artériel en dioxygène, Hb : hémoglobine, Sa O_2 : saturation de l'hémoglobine en oxygène, Pa O_2 : pression artérielle en oxygène (Vigano et al., 2007)

I.2. Le chémoréflexe central

Le chémorécepteur central est constitué d'un groupe de neurones situés dans 3 zones distinctes, distribuées symétriquement de part et d'autre du tronc cérébral (figure 3).

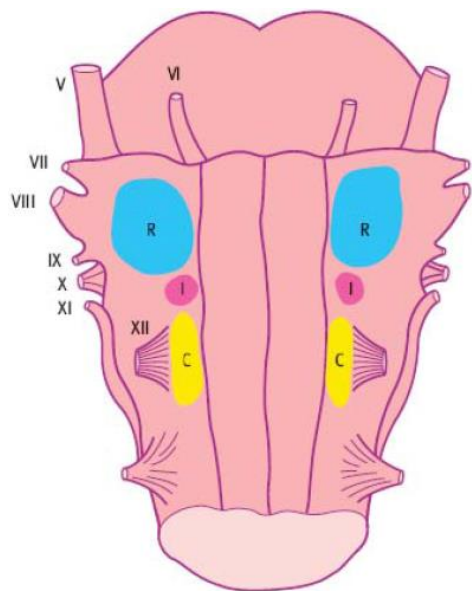


Figure 3 : représentation simplifiée des zones de chémosensibilité centrale au sein du tronc cérébral ventral. R : zone chémosensible rostrale, I : zone chémosensible intermédiaire, C : zone chémosensible caudale (Hlastala et al., 2001).

Ces neurones sont activés par l'augmentation de la concentration locale en protons. Ainsi le pH est le levier du chémoréflexe central. Cependant, la barrière hémato-méningée est

imperméable aux protons, mais perméable au dioxyde de carbone. Le CO_2 dissous passe la barrière puis s'hydrate et libère un proton, selon l'équation d'Henderson-Hasselbach ($\text{CO}_2 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$), responsable de l'augmentation du pH. Ce proton est capté par les chémorécepteurs centraux et l'information est transmise aux centres respiratoires (figure 4). En cas d'hypoxie cérébrale sévère, la production locale de protons peut aussi néanmoins activer directement le chémoréflexe central.

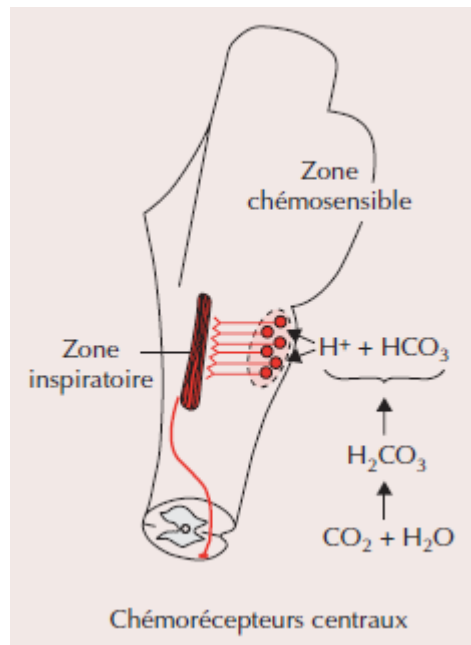


Figure 4 : principe de l'activation du chémoréflexe central (Guyton et al., 1996).

L'augmentation de la pression partielle en CO_2 dissous apparaît donc comme le principal stimulus responsable de l'activation du chémoréflexe central qui n'est pas sensible à la pression partielle en O_2 . Les chémorécepteurs centraux répondent lentement à la survenue d'une hypercapnie. Ce constat s'explique notamment par leur localisation cérébrale qui requiert un temps de diffusion des molécules dissoutes à travers le liquide cérébro-spinal.

D'un point de vue fonctionnel, l'activation du chémoréflexe central entraîne une intense stimulation des muscles ventilatoires. En situation physiologique, le CO_2 est reconnu comme étant le plus puissant stimulus de la ventilation.

Cliniquement, l'activation du chémoréflexe central se traduit en outre par des effets sympathiques : tachycardie, vasoconstriction périphérique, bronchodilatation. On observe également une tachypnée associée à une amplitude respiratoire élevée, responsable d'une augmentation du volume minute.

Le chémoréflexe central est le principal arc réflexe physiologique qui ajuste les sphères cardiovasculaire et respiratoire en fonction de la pression artérielle en dioxyde de carbone et régule indirectement par le système sympathique l'apport en oxygène aux cellules.

Un autre chémoréflexe dit périphérique assure une fonction similaire en ajustant la ventilation et la perfusion tissulaire en fonction de la pression partielle artérielle en dioxygène. En situation physiologique, il est sous la dominance du chémoréflexe central.

I.3. Le chémoréflexe périphérique

I.3.1. Présentation

Les principales zones chémosensibles du chémoréflexe périphérique sont supportées par plusieurs sites anatomiques (figure 5) : le glomus carotidien, aussi dit corps carotidien, et la crosse aortique. D'autres sites accessoires (glomus situés sur l'artère sous-clavière, l'artère carotide, l'aorte abdominale, l'artère coronaire proximale gauche) peuvent cependant prendre une importance fonctionnelle en cas de défaillance des sites principaux. Le glomus carotidien est sensible à la pression partielle artérielle en O_2 dissous (PaO_2), à la pression partielle artérielle en CO_2 ($PaCO_2$) et au pH. Il est responsable de la majeure partie (90%) de l'hyperventilation observée lors d'hypoxémie et contribue aussi de manière significative (20 à 50%) à l'hyperventilation lors d'acidose métabolique ou respiratoire. Le reste de la réponse ventilatoire est imputable aux chémorécepteurs aortiques lors d'hypoxémie et aux chémorécepteurs centraux lors d'acidose respiratoire (Despas et al., 2006).

Le glomus carotidien apparaît donc comme le site chémosensible périphérique fonctionnellement dominant.

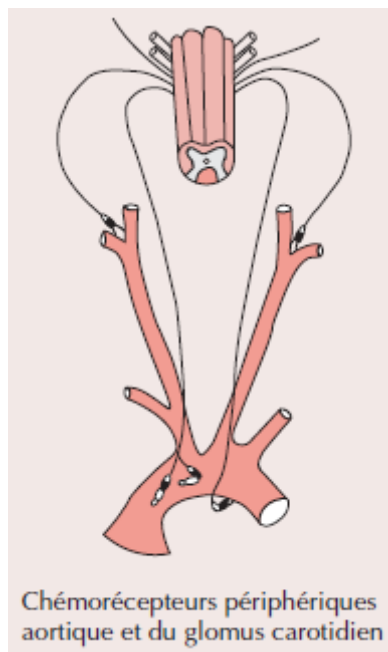


Figure 5 : localisation des chémorécepteurs périphériques (Guyton et al., 1996).

I.3.2. Organisation structurelle du glomus carotidien

I.3.2.1. Anatomie

Le glomus carotidien est niché au niveau de la bifurcation carotidienne. Il constitue un organe pair d'un poids de 2 mg et d'un diamètre de 4 à 5 mm. Le corps carotidien est innervé par le ganglion cervical supérieur via le nerf ganglioglomérulaire (activité sympathique) et reçoit une branche du nerf IX (ou glossopharyngien) fonctionnellement très importante : le nerf du sinus carotidien (SCN).

Les fibres du SCN ont leurs corps cellulaires dans le ganglion pétreux (sensoriel). Ce nerf est rejoint sur son trajet vers le corps carotidien par des fibres du nerf X (ou vague, activité parasympathique). La vascularisation du SCN repose sur les artères originaires de la bifurcation carotidienne qui assurent l'apport sanguin. Elles continuent vers d'autres organes et notamment vers le ganglion cervical supérieur. Le drainage veineux est permis par des veines originaires d'un plexus vasculaire dense qui court à la surface de l'organe et se termine dans la veine jugulaire interne. (figure 6) (Gonzalez et al., 1994). La consommation d'O₂ par le corps carotidien est estimée entre 1 et 9 mL/100g/min. Le flux sanguin, de l'ordre de 1.5 à 2 L/min, explique que même en situation d'hypoxie où le métabolisme des cellules du glomus est très actif, le corps carotidien peut utiliser l'oxygène dissous dans le sang et ne pas dépendre de l'oxygène lié à l'hémoglobine. Le chémoréflexe périphérique apparaît donc peu sensible aux situations où le contenu artériel en oxygène est diminué sans modification de la PaO₂ (anémie, intoxication au monoxyde de carbone) (Despas et al., 2006; Gonzalez et al., 1994).

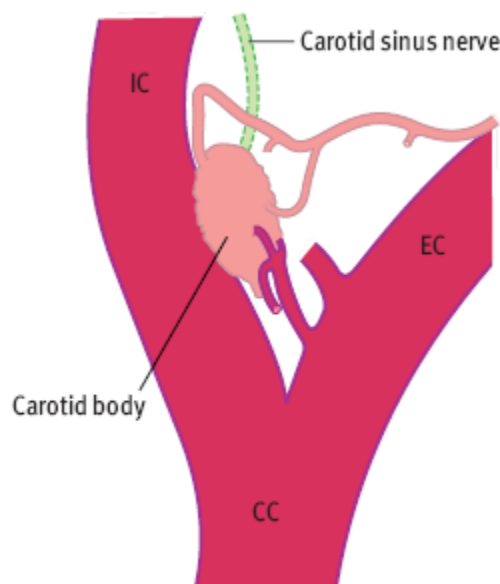


Figure 6 : localisation du corps carotidien. IC : carotide interne, EC : carotide externe, CC : carotide commune (Peers et al., 2010).

I.3.2.2. Histologie

Le parenchyme du corps carotidien est organisé en îlots de cellules appelés *clusters*. Ces clusters sont séparés les uns des autres par un tissu de connexion qui converge en surface pour encapsuler l'organe. La nature de ce tissu conjonctif est classique d'un tissu de soutien (collagène, fibrocytes). Les clusters sont formés par 2 types de cellules : les cellules chémoréceptrices, dites de type I ou cellules glomérulaires, et les cellules sustentaculaires, dites de type II ou de soutien. Le ratio entre cellules de type I et cellules de type II est de 4 à 5 pour 1.

Un quart à un tiers du volume de l'organe est occupé par des vaisseaux sanguins formant un réseau dense de petits vaisseaux au sein du tissu de connexion et établissant d'étroites relations avec les cellules des clusters. Ce réseau se termine dans le plexus veineux présent à la surface de l'organe. Cette vascularisation est 5 à 6 fois plus dense que la vascularisation cérébrale. Des anastomoses artério-veineuses serviraient à maintenir un flux sanguin constant, notamment en cas d'hypotension. Au niveau de l'innervation, les fibres sensibles pénètrent l'organe par le tissu de connexion et s'y divisent fréquemment, formant des plexus nerveux interstitiels. Alors qu'elles se rapprochent des clusters, les fibres nerveuses perdent leur gaine de myéline et forment un plexus péri-glomérulaire qui pénètre dans les clusters et se termine en apposition étroite avec les cellules chémoréceptrices (figures 7 et 8). On compte environ 1 axone pour 17 cellules chémoréceptrices. La plupart des fibres sympathiques innervant l'organe innervent aussi les vaisseaux sanguins (Gonzalez et al., 1994).

Carotid body structures

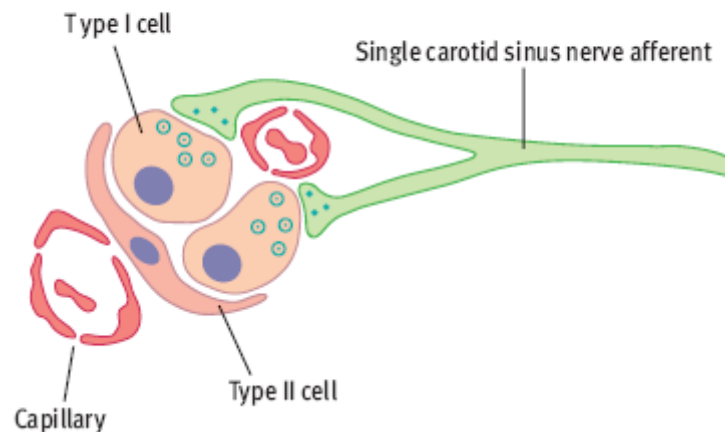


Figure 7 : représentation schématique de l'organisation histologique du glomus carotidien (Peers et al., 2010).

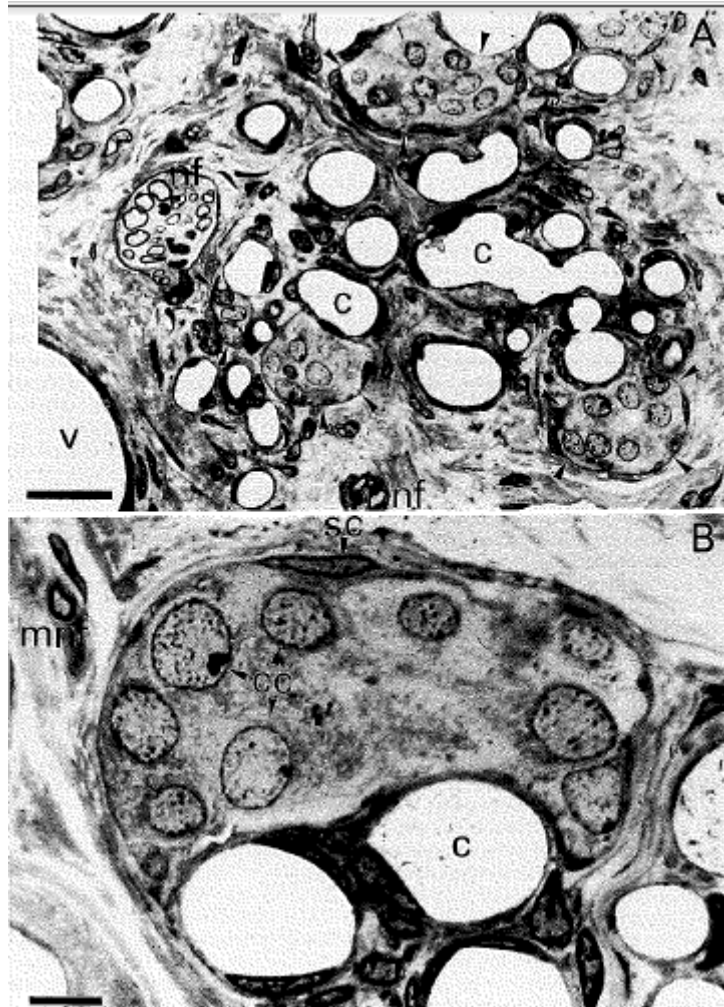


Figure 8 : section de corps carotidien de lapin.

A : structure globale du corps carotidien avec plusieurs clusters (flèche), un réseau vasculaire dense (c capillaires, v veinules) et un ensemble de fibres nerveuses (nf) dans le tissu de connexion. La barre représente 50μm.

B : cluster avec plusieurs cellules chémoréceptrices (cc) et une cellule sustentaculaire (sc). Notez le contact étroit entre les capillaires et le cluster. Une fibre myélinisée (mnf) est visible. La barre représente 10μm (Gonzalez et al., 1994).

I.3.2.3. Ultrastructure

Les cellules chémoréceptrices sont des cellules ovoïdes d'un diamètre de 10-12 μm prolongées par des excroissances tentaculaires pouvant atteindre 40 μm de long. Ces excroissances intriquent intimement les cellules les unes dans les autres. Les cellules sont reliées par des gap-jonctions. L'ultrastructure de ces cellules témoigne en outre que ces cellules possèdent une activité sécrétoire : nombreux ribosomes libres ou liés au reticulum endoplasmique, appareil de Golgi développé donnant naissance à de très nombreuses vésicules. Ces vésicules tendent à s'accumuler en périphérie de la cellule et dans les zones faisant face aux terminaisons nerveuses. Les vésicules sont sombres ou claires. Cet aspect des vésicules serait en lien avec la nature des neurotransmetteurs qu'elles contiennent (vésicules

sombres : dopamine et noradrénaline, vésicules claires : acétylcholine). Le métabolisme et la répartition de ces neurotransmetteurs dans les cellules chémosensibles reste mal connu. Il semblerait cependant que l'on puisse classer les cellules en différentes sous-populations selon les voies métaboliques et les neurotransmetteurs dominants (Gonzalez et al., 1994).

Les cellules sustentaculaires sont de nature gliale et n'ont pas d'organites spécialisés. Elles n'englobent pas totalement les cellules de type I, laissant de larges zones en contact avec l'espace périvasculaire (Gonzalez et al., 1994).

Ces aspects sont illustrés et complétés par les figures 9 et 10.

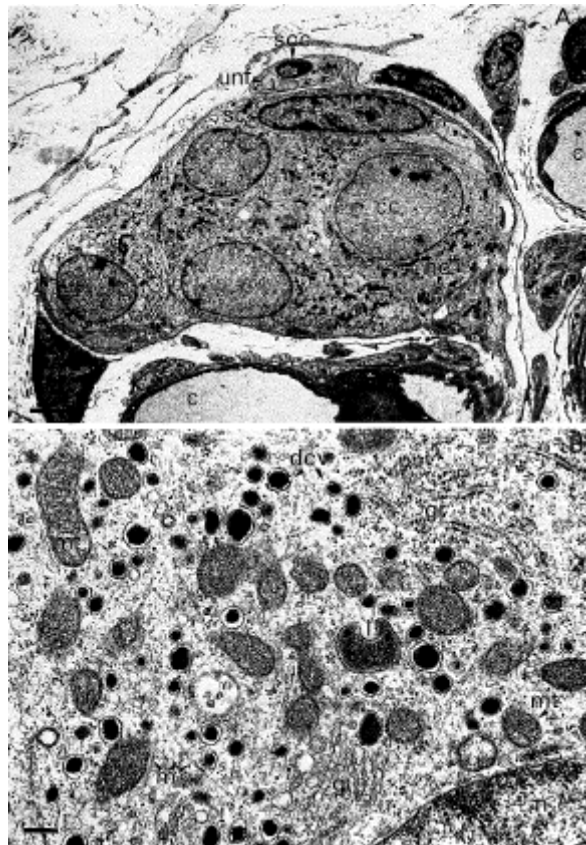


Figure 9 : section d'un corps carotidien de lapin.

A : constituants d'un cluster typique entouré de collagène et de fibrocytes. Quatre cellules chémoréceptrices (cc) avec des vésicules sombres dans leur cytoplasme sont partiellement enveloppées par une cellule sustentaculaire (sc). Une terminaison nerveuse (ne) est visible près d'une cellule chémoréceptrice. Notez la fibre non myélinisée (unf) à côté de la cellule de Schwann (scc). La barre représente 4 μ m.

B : organites typiques d'une cellule chémoréceptrice avec le noyau (n), des éléments de l'appareil de Golgi (g), du reticulum endoplasmique et des ribosomes (gr), des mitochondries (mt), des microtubules (m), des lysosomes (l) et des vésicules sombres de tailles variées (dcv). La barre représente 300 nm (Gonzalez et al., 1994).

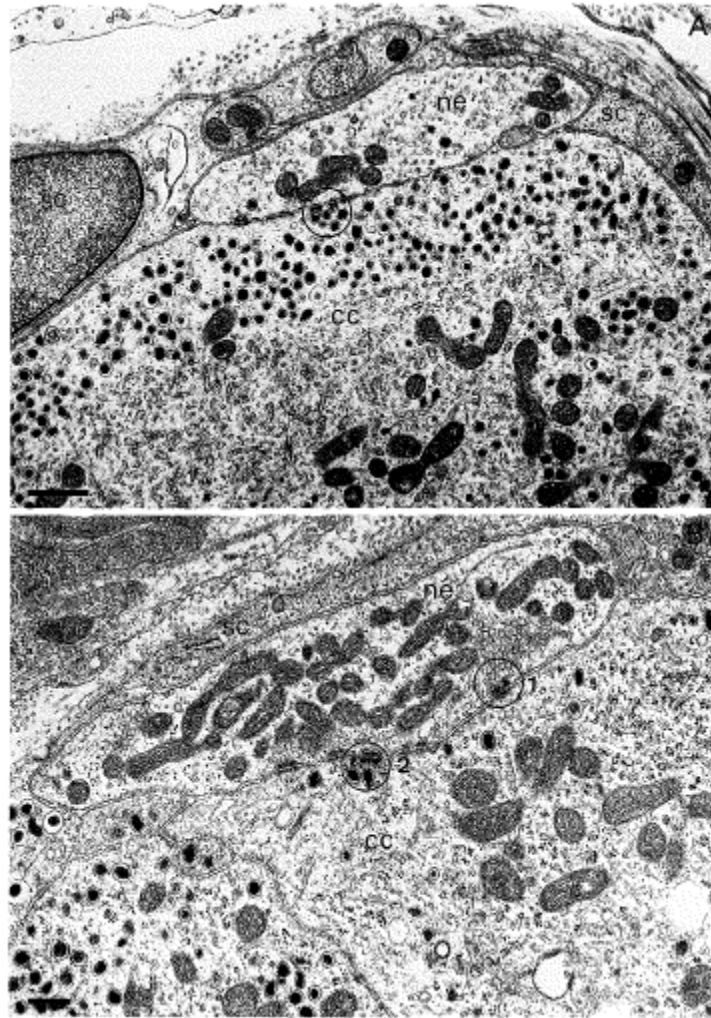


Figure 10 : synapse entre les cellules chémoréceptrices et les terminaisons nerveuses sensorielles.

A : terminaison nerveuse (ne), avec des vésicules claires et partiellement couverte par une cellule sustentaculaire (sc), associée à une cellule chémoréceptrice contenant des vésicules sombres à sa périphérie. Un contact « synapse-like » avec des vésicules sombres est entouré. La barre représente 1 μm .

B : terminaison nerveuse (ne) avec de nombreuses mitochondries qui forme deux contacts avec une cellule chémoréceptrice (cercles 1 et 2). Dans le cercle 1, on voit que de nombreuses vésicules claires sont présentes dans la terminaison nerveuse. Dans le cercle 2, on voit que des vésicules sombres sont présentes du côté de la cellule chémoréceptrice. La barre représente 500nm (Gonzalez et al., 1994).

L'organisation structurelle du glomus carotidien, permet de mieux comprendre son fonctionnement et sa physiologie.

I.3.3. Physiologie du glomus carotidien

Le chémoréflexe périphérique, par le glomus carotidien, est sensible à l'hypercapnie/acidose mais surtout à l'hypoxie. Il s'active pour des valeurs de PaO_2 inférieures à 75 mmHg, quand les valeurs physiologiques sont de 80-100 mmHg. Le chémoréflexe périphérique atteint son maximum de stimulation, qui se traduit par un maximum d'émission de potentiels d'action

par le SCN, pour des valeurs de PaO₂ d'environ 10 mmHg (Gonzalez et al., 1994; Despas et al., 2006).

Les étapes de la chémosensibilité et de l'arc chémoréflexe périphérique du glomus carotidien se déroulent de la façon suivante (figures 11 et 12):

1. inhibition de l'ouverture des canaux potassiques par l'hypoxie
2. dépolarisation membranaire des cellules de type I
3. ouverture de canaux calciques voltage-dépendants de type L
4. entrée massive de Ca²⁺ qui permet l'exocytose des vésicules contenant les neurotransmetteurs
5. initiation et majoration de la fréquence des potentiels d'actions le long du SCN
6. transmission de l'information sensitive au noyau du tractus solitaire via les ganglions pétreux et intégration par le centre de contrôle de la respiration
7. adaptation cardio-respiratoire permettant un retour à une stabilité homéostasique

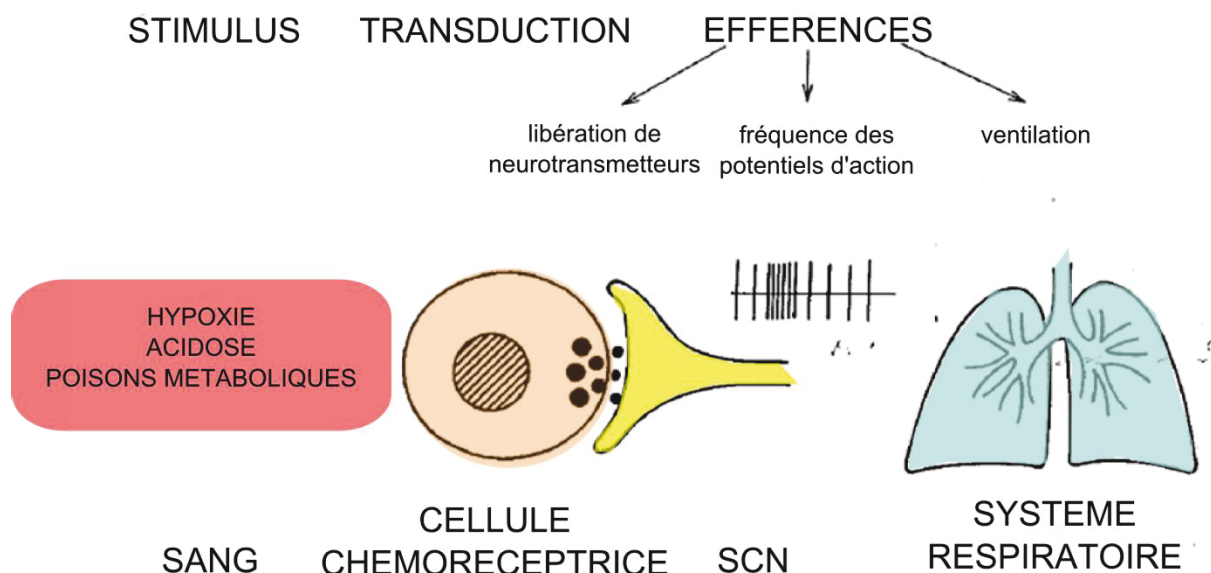


Figure 11 : représentation schématique du fonctionnement global du glomus carotidien. SCN : nerf du sinus carotidien (Gonzalez et al., 1994).

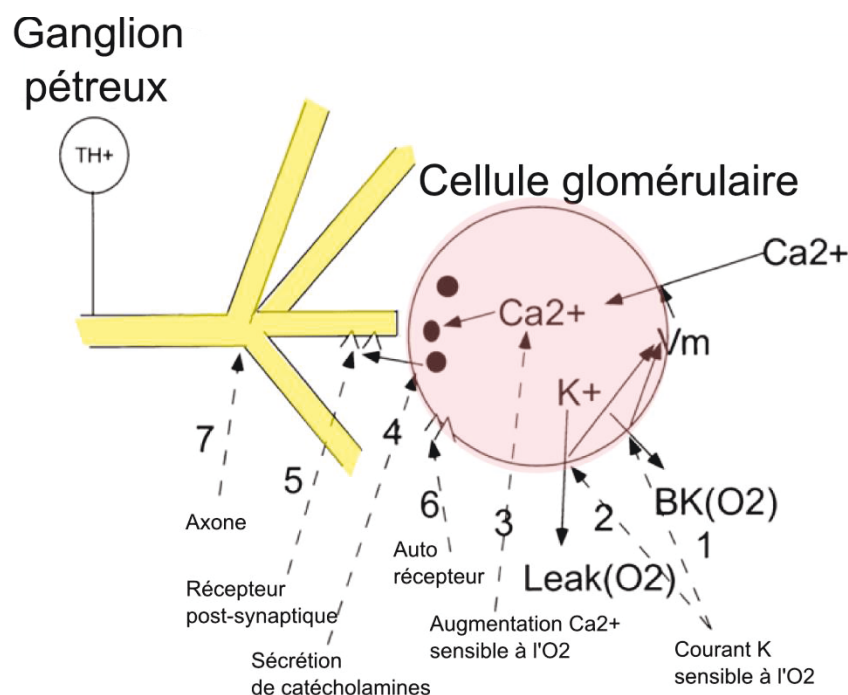


Figure 12 : schéma de la transduction du message hypoxique au niveau du corps carotidien : inhibition des canaux potassiques (1 et 2) conduisant à la dépolarisation membranaire et à l'influx de Ca²⁺ (3) qui permet la libération des neurotransmetteurs (les catécholamines étant les principaux) (4) qui se lie sur les récepteurs post-synaptiques de la terminaison nerveuse (5) et sur les autorécepteurs de la cellule de type I (6). L'information est transmise le long du SCN (7). Leak(O₂) et BK(O₂) : canaux potassiques, V_m : courant membranaire (Donnelly et al., 2000).

Les cellules chémoréceptrices sont des cellules excitables présentant des canaux sodiques, potassiques et calciques voltage-dépendants. Les canaux potassiques peuvent être Ca²⁺-dépendants, Ca²⁺-indépendants mais sont surtout O₂-sensibles (Donnelly et al., 1999) et constituent le support des principales particularités physiologiques de ces cellules chémoréceptrices.

Il s'agit d'un type de canaux potassiques particulier qui ne répond pas aux inhibiteurs classiques (Buckler et al., 1999). Ils ont été beaucoup étudiés et révèlent une grande diversité (tableau 1). Leur ratio diffère selon les espèces (Peers et al., 2010).

K channel identity or characteristics	Species	References
TASK-like "leak" channels (TASK-1/-3)	Rat	Buckler (1997), Buckler et al. (2000) and Kim et al. (2009)
MaxiK (BK _{Ca}) channels	Rat	Peers (1990) and Wyatt and Peers (1995)
Voltage-gated, inactivating Kv4.1/4.3 channels	Rabbit	Sanchez et al. (2002)
HERG-like channels	Rabbit	Overholt et al. (2000b, 2000a)
Voltage-gated, inactivating Kv3.1-3.3 channels	Mouse	Perez-Garcia et al. (2004)
MaxiK (BK _{Ca}) channels	Mouse (DBA/2J strain)	Otsubo et al. (2006)
Voltage-gated, possibly Kv1.2	Mouse (A/J strain)	Otsubo et al. (2006)
Voltage-gated, charybdotoxin insensitive	Cat	Chou and Shirahata (1996)

Tableau 1: illustration de la diversité des canaux potassiques présents dans les cellules chémoréceptrices (Peers et al., 2010).

Ces canaux potassiques sont proches de la sous famille des canaux de type TASK (Twik-related Acid Sensitive K-channel), qui fait partie de la grande famille des canaux K2P (dont le domaine P est en tandem). Cette famille est proche des canaux TASK-1 et -3 (Williams et al., 2003; Buckler et al., 2007). TASK-1 et TASK-3 sont des protéines dont 60% de l'enchaînement des acides aminés est commun. Les différences concernent principalement le domaine C-terminal intracellulaire. Ils sont exprimés dans le cerveau, la moelle épinière et le corps carotidien. TASK-1 et TASK-3 peuvent interagir fonctionnellement comme un hétérodimère (Cotten et al., 2006).

L'activité de ces canaux dépend de facteurs cytosoliques dont l'ATP. Ainsi, des changements du métabolisme énergétique, notamment au niveau de la chaîne de phosphorylation oxydative mitochondriale, pourraient jouer un rôle clef dans la régulation et le fonctionnement de ces canaux (Williams et al., 2003; Buckler et al., 2007).

Néanmoins, cette 1^e étape de transmission de l'information hypoxique par les canaux potassiques, reste largement sujette à débat (Gonzalez et al., 1994; Lahiri et al., 2006; Buckler et al., 2007; Peers et al., 2010). Plusieurs modèles sont en effet proposés :

- L'hypothèse membranaire postule que les canaux potassiques sont régulés par des protéines sensibles à l'O₂ qui leur sont fonctionnellement reliées (Lahiri et al., 2006).

Dans ce modèle, une protéine à noyau hémique fait intervenir une enzyme, l'hème oxygenase-2, qui est liée aux canaux potassiques de type BK_{Ca}. A l'aide de co-facteurs que sont l'O₂ et le NADPH, cette protéine dégrade un noyau hémique en biliverdine, Fe²⁺ et monoxyde de carbone CO. Ce dernier serait un messenger qui active l'ouverture des canaux potassiques BK_{Ca}. Par ailleurs, le CO inhibe une enzyme responsable de la production d'H₂S qui inhibe l'ouverture de nombreux canaux potassiques (H₂S est aussi un inhibiteur de la fonction mitochondriale). Ainsi l'absence d'O₂ conduit à la production d'H₂S et à l'absence de CO, ce qui entraînerait l'inhibition de l'ouverture des canaux BK_{Ca}. L'accumulation d'hème aurait aussi un effet inhibiteur sur l'ouverture des canaux BK_{Ca} (figure 13) (Peers et al., 2010).

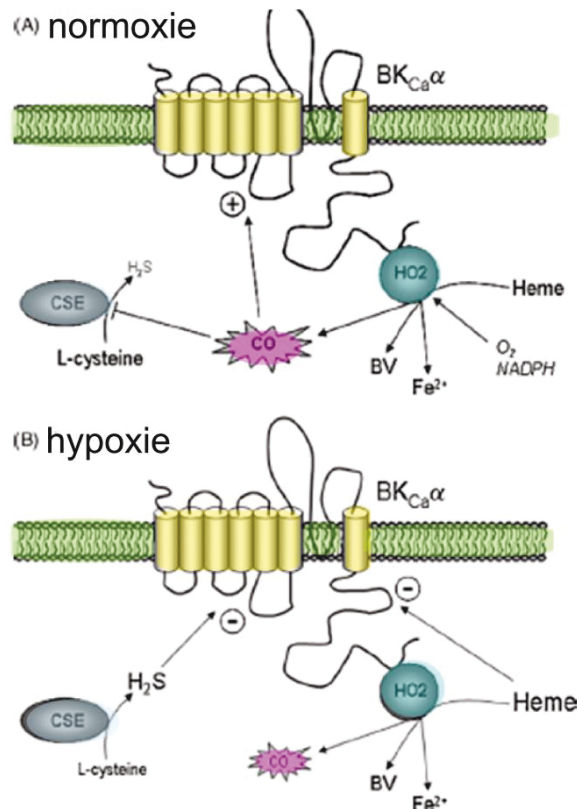


Figure 13 : le modèle OH-2. BV : biliverdine, CSE : cystathionine gamma lyase (Peers et al., 2010).

- L'hypothèse mitochondriale part du constat que, pour générer de l'ATP, la chaîne de phosphorylation oxydative mitochondriale utilise l'O₂ comme accepteur final d'électrons. Ainsi le métabolisme mitochondrial pourrait servir de capteur des changements de la teneur en O₂. Par des médiateurs mal définis (reactive oxygen species ROS ? NADH/NADPH ? facteur de transcription HIF-1 ?), l'information influencerait ainsi l'ouverture des canaux potassiques (Lahiri et al., 2006).

La principale critique de l'hypothèse mitochondriale est que, dans la plupart des tissus, la PaO₂ doit être drastiquement réduite (0.5 mmHg) pour observer un effet sur la fonction mitochondriale. Or, dans les cellules de type I, les effets sur les canaux potassiques, les courants calciques et la libération des neurotransmetteurs interviennent pour des PaO₂ d'environ 20-30 mmHg. Cependant, une étude (Duchen et al., 1992) a montré que dans les cellules de type I du glomus carotidien, la dépolarisation mitochondriale et l'accumulation de NADH existent pour des valeurs de PaO₂ voisine de 20-40 mmHg (Buckler et al., 2007).

- Une hypothèse récente tente de concilier les 2 précédentes hypothèses: elle met en scène une enzyme cytosolique, la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). Elle est activée par une augmentation du ratio AMP/ATP qui résulte d'un stress métabolique (inhibition de la chaîne de phosphorylation oxydative mitochondriale) et par un groupe de kinases (CamKKB et LKB1 et ses sous-unités). Son activation conduit à une augmentation des réactions génératrices d'ATP et une diminution des réactions consommatrices d'ATP. Elle inhiberait alors les canaux BK_{Ca} et TASK-3 (ou le dimère TASK-1/-3) par phosphorylation directe (figure 14) (Peers et al., 2010).

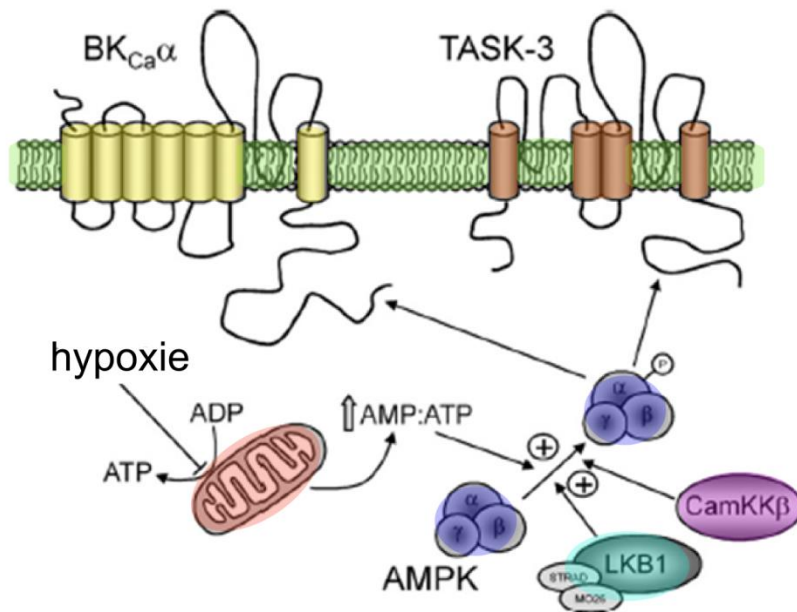


Figure 14 : Modèle de l'AMPK. LKB1 et ses sous-unités et CamKKβ. Ces kinases permettent l'activation de l'AMPK en présence d'un ratio AMP/ATP augmenté (Peers et al., 2010).

Il apparaît donc qu'actuellement la perception physiologique du changement de PaO_2 conduisant à l'inhibition des canaux potassiques reste encore mal comprise. Il semble néanmoins possible qu'elle puisse résulter d'un mécanisme combinant ces différents modèles, bien que d'autres mécanismes encore inconnus puissent être envisagés (Peers et al., 2010).

Concernant la réponse du glomus carotidien à une PCO_2 élevée, il existe un consensus général qui postule que les cellules chémoréceptrices sont activées par l'acidification intracellulaire résultant du passage passif de proton H^+ dans les cellules chémosensibles. Les H^+ sont alors expulsés vers l'extérieur en échange de l'entrée de Na^+ , qui est lui-même expulsé en échange de l'entrée de Ca^{2+} . L'augmentation de la concentration cytosolique en Ca^{2+} induit l'exocytose des neurotransmetteurs et initie la transmission nerveuse de l'information (figure 15) (Gonzalez et al., 1994).

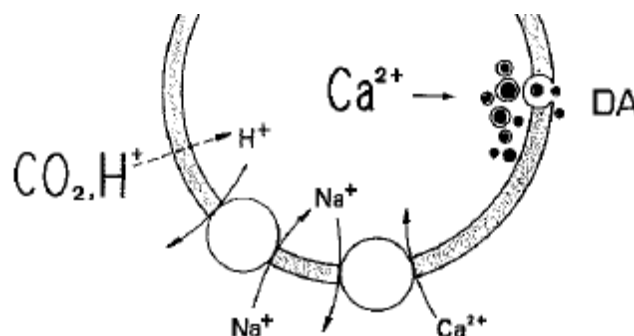


Figure 15 : illustration de la transmission du message en milieu acide (hypercapnie/acidose). DA : dopamine, un des neurotransmetteurs principaux (Gonzalez et al., 1994).

Dans le cadre de la physiologie du glomus carotidien, un autre point de discussion concerne la nature et l'importance relative des neurotransmetteurs libérés. Ce débat est compliqué par le fait qu'il existe différentes sous-populations de cellules chémoréceptrices libérant différents neurotransmetteurs, mais également par le fait qu'il puisse exister des différences importantes entre les espèces considérées.

De façon simple, les neurotransmetteurs peuvent être classés en 2 groupes (Lahiri et al., 2006) :

- Les neurotransmetteurs conventionnels, stockés dans des vésicules : les représentants majeurs sont des catécholamines (dopamine et noradrénaline), et l'acétylcholine. On trouve également la sérotonine, les enképhalines, l'endothéline 1, la substance P, ou encore l'adénosine.
- Les neurotransmetteurs non conventionnels, non stockés dans des vésicules et libérés par une activité enzymatique : ce sont principalement des gaz dissous comme le monoxyde de carbone CO et le monoxyde d'azote NO, qui sont responsables d'une diminution de la sensibilité des chémorécepteurs.

Les neurotransmetteurs libérés se lient aux récepteurs post-synaptiques mais peuvent aussi se lier aux récepteurs pré-synaptiques des cellules de type I (modèle cholinergique classique) (Fitzgerald et al., 2000). La transmission synaptique ne serait pas unidirectionnelle : des réactions du SCN affecteraient la libération des neurotransmetteurs (Eyzaguirre et al., 2005). Autrement dit, l'activité des cellules chémoréceptrices est modulée par un rétrocontrôle exercé par leurs propres neurotransmetteurs et probablement aussi par les neurotransmetteurs libérés par les terminaisons nerveuses (Gonzalez et al., 1994).

L'information est donc transmise principalement par voie synaptique chimique, mais il existe aussi des informations transmises par d'autres voies. Ainsi, on trouve des connexions électriques et chimiques à la fois entre les cellules chémoréceptrices et les terminaisons nerveuses mais aussi entre les cellules glomérulaires elles-mêmes (présence de Gap-jonctions) (Eyzaguirre et al., 2005).

L'hypoxie, l'hypercapnie et la diminution du pH réduisent les couplages entre les cellules glomérulaires. L'hypoxie chronique, par contre, augmente les couplages unidirectionnels des cellules glomérulaires vers les fibres nerveuses. Ainsi, en cas d'hypoxie chronique le glomus carotidien apparaît plus sensible aux stimuli d'hypoxie ou d'hypercapnie qu'il ne l'est en situation physiologique ou d'hypoxie aiguë (Eyzaguirre et al., 2005).

Entre les différentes espèces, les éléments membranaires pré-synaptiques apparaissent similaires. Les différences interspécifiques reposent pour l'essentiel sur des différences membranaires post-synaptiques (Eyzaguirre et al., 2005).

Bien que de nombreux mécanismes soient encore discutés dans l'intimité du fonctionnement du glomus carotidien, il apparaît que le principe général de la transmission de l'information du chémoréflexe périphérique soit bien accepté. Plusieurs découvertes assez récentes ont complété le modèle initial sans le remettre en cause (synapses réciproques, jonctions gap, sous-populations de cellules glomérulaires, multiples neurotransmetteurs) (Fitzgerald et al., 2000).

A la suite de la transmission centrale du message sensitif périphérique, le chémoréflexe périphérique est responsable d'un ensemble de réactions systémiques (figure 16).

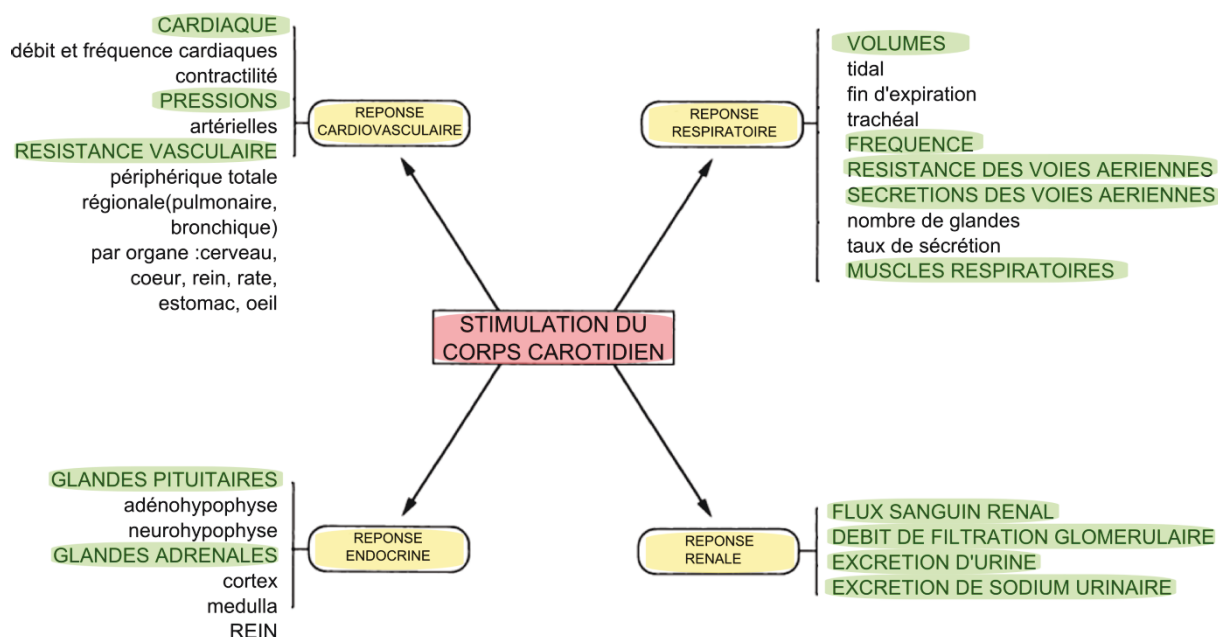


Figure 16 : illustration des effets systémiques initiés par le chémoréflexe périphérique.

Néanmoins, l'ensemble des effets chémoréflexe peut être modulé par l'intervention d'autres arcs réflexes (Fitzgerald et al., 2000). Le chémoréflexe périphérique stimule à la fois l'activité sympathique en direction des vaisseaux et l'activité vagale à destinée cardiaque. Ainsi, la stimulation du chémoréflexe périphérique devrait induire une bradycardie, une vasoconstriction et une tachypnée. Dans les faits, on observe bien une vasoconstriction qui entraîne une augmentation de la pression sanguine artérielle et une augmentation de la fréquence ventilatoire. Cependant, la fréquente observation d'une tachycardie avec augmentation du débit cardiaque illustre que d'autres systèmes réflexes peuvent moduler la réponse effective du chémoréflexe périphérique (Fitzgerald et al., 2000; Despas et al., 2006).

I.4. Modulation de l'activité des chémorécepteurs

I.4.1. Modulations physiologiques

Les modulations des effets des chémoréflexes apparaissent parfois complexes et sont à la fois centrales et périphériques. Ainsi certaines parties du système nerveux central (néocortex, hypothalamus, noyau parabrachial, noyau de Kölliker-Fuse) peuvent moduler les réponses effectrices du système nerveux autonome. De même, au sein du glomus carotidien la réponse sensitive peut être modulée par un rétrocontrôle exercé par les neurotransmetteurs eux-mêmes mais aussi par les fibres nerveuses sensibles.

Par ailleurs, lors de tachypnée avec majoration de l'amplitude respiratoire, il est possible d'observer une augmentation du volume minute. Cependant, l'accroissement de l'amplitude respiratoire étire les afférences thoraciques qui induisent un réflexe d'étirement responsable de la majoration de l'activité sympathique à l'origine de la tachycardie observée. A l'inverse, en cas d'apnée, ce réflexe d'étirement disparaît et la réponse chémoréflexe « normale » n'est alors pas modulée (Despas et al., 2006). Le retour à une homéostasie normale désactive l'activation des cellules chémoréceptrices par la normalisation de la PaO_2 .

Par ailleurs, l'augmentation de la pression artérielle par le chémoréflexe périphérique stimule les barorécepteurs artériels, qui en retour inhibent le chémoréflexe périphérique (Despas et al., 2006).

Il apparaît donc que la réponse du chémoréflexe périphérique la moins modifiée par les autres arcs réflexes soit la réponse ventilatoire.

I.4.2. Modulations pathogéniques

Le chémoréflexe périphérique, en tant qu'interface entre les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et le système nerveux autonome, est impliqué dans la pathogénie de diverses affections notamment cardiovasculaires et/ou respiratoires.

Ainsi, par exemple, l'activité des chémorécepteurs périphériques lors d'hypoxie chronique est largement impliquée dans le cercle vicieux concourant à l'installation d'une hypertension artérielle chez les sujets hypoxiques chroniques. Lors de syndrome d'apnée du sommeil, les phases d'hypoxie nocturne sont à l'origine de réponse sympathique exagérée. Ce syndrome s'accompagne d'une fréquente hypertension artérielle dont le lien pathogénique repose pour l'essentiel sur le chémorécepteur périphérique.

De même, des sujets hypertendus exposés à une situation hypoxique présentent une réponse ventilatoire 2 fois plus intense que celle de sujets sains (Lesske et al., 1997; Despas et al., 2006). Bien qu'incomplètement compris en terme physiopathologique, ce constat traduit l'implication différentielle du chémoréflexe périphérique chez les sujets sains et hypertendus.

Les chémorécepteurs périphériques ont également été incriminés dans l'augmentation du tonus sympathique qui accompagne l'insuffisance cardiaque (Sun et al., 1999; Despas et al., 2006).

II. Le Doxapram

II.1. Généralités

Le doxapram a été synthétisé dans les années 1960. Chimiquement, il est connu comme le 1-éthyl-4-(2-morpholinoéthyl)-3,3-diphényl-2-pyrrolidinone (figure 17).

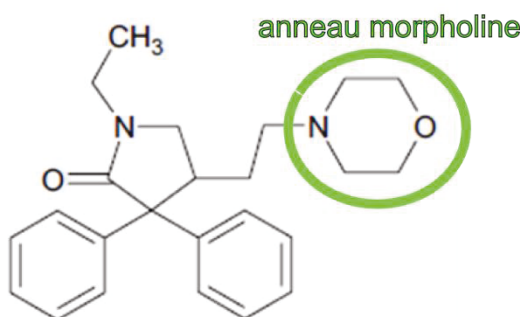


Figure 17 : structure chimique du doxapram (Yost et al., 2006).

En raison de ses effets stimulants de la respiration et de la pression sanguine artérielle, il a été historiquement classé dans la famille des analeptiques respiratoires ou cardio-respiratoires.

Strictement un analeptique est un stimulant de la fonction respiratoire qui stimule le système nerveux central. Ainsi on a longtemps pensé que l'effet du doxapram n'était médié que par le système nerveux central. Il est à noter que le doxapram est cliniquement utilisé depuis plus de 50 ans alors même que son action pharmacodynamique reste encore imparfaitement comprise.

Au cours du temps, il est apparu que certaines utilisations du doxapram pouvaient apparaître délétères, y compris dans les indications pour lesquelles il était commercialisé. Ainsi son statut et ses usages ont évolué au fil des études consacrées à son mécanisme d'action et à ses effets cliniques.

II.2. Pharmacocinétique, pharmacodynamie, toxicologie

Le doxapram administré par voie intraveineuse est distribué et métabolisé très rapidement. Chez l'homme, la durée d'action est de l'ordre de 8 à 10 minutes (Yost et al., 2006).

Chez l'homme, le volume de distribution est de 1.5 L/kg et la clairance totale est de 370 mL/min (Robson et al., 1979).

Une étude (Clements et al., 1979) a comparé la pharmacocinétique associée à un bolus IV (1.5 mg/kg) et celle d'une perfusion continue chez l'homme (6.5 mg/kg sur 2h). Les clairances

totales et demi-vies plasmatiques apparaissent comparables. Par contre, le volume de distribution est significativement plus important lors de bolus unique (3220 +/- 1010 mL/kg) que dans le cas d'une perfusion continue (440 +/- 67 mL/kg).

Chez l'homme, après un bolus de 1.5mg/kg, le $t_{1/2\alpha}$ (qui correspond à la distribution plasmatique) est de 5.5min et le $t_{1/2\beta}$ (qui correspond à l'élimination tissulaire) est de 62min, et la **demie vie d'élimination est de 6h** (Clements et al., 1979). Chez le chien, $t_{1/2\alpha}$ est de 5.3min et $t_{1/2\beta}$ est de 166min (Yost et al., 2006). Il apparait donc que si la distribution plasmatique est identique chez l'homme et le chien, la clairance tissulaire est significativement plus longue chez le chien.

Le métabolisme initial du doxapram repose sur l'ouverture de l'anneau morpholine (figure 17) qui est à l'origine de nombreux métabolites inactifs. La concentration sanguine en métabolites diminue rapidement dans la première heure puis plus progressivement par la suite (figure 18). Les métabolites sont, dans les 24 premières heures, majoritairement éliminés par la bile (au moins 38% de la dose) et les urines (au moins 31% de la dose). De faibles quantités de métabolites sont encore excrétées 120h après l'injection. On trouve des niveaux importants de métabolites dans le foie, le pancréas, le tissu adipeux et les glandes surrénales (Bruce et al., 1965).

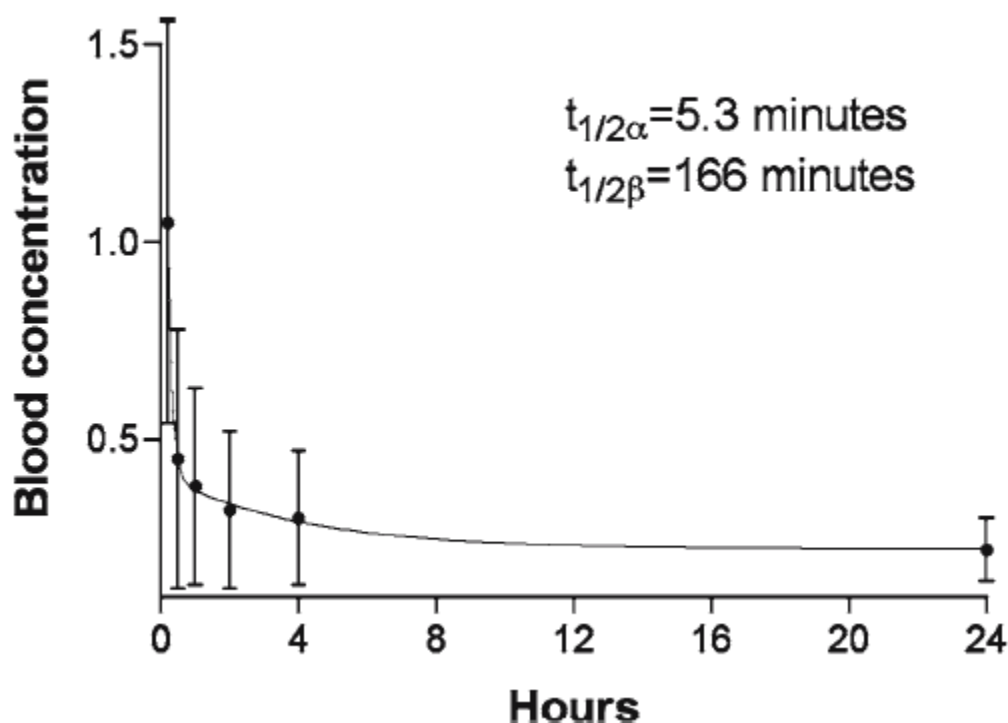


Figure 18 : pharmacocinétique du doxapram, déterminée à partir de la concentration sanguine en métabolites et molécule inchangée, chez 12 chiens. Bolus de 20mg/kg à t=0 (Yost et al., 2006).

Le doxapram franchit la barrière hémato-méningée et peut provoquer des convulsions chez le chien et le chat à partir de 40-80 mg/kg (Cotten et al., 2006).

La DL_{50} chez le rat, la souris, le chat et le chien est de l'ordre de 75mg/kg. La DL_{50} intrapéritonéale apparaît deux fois plus élevée. Les DL_{50} sous-cutanées et orales correspondent à 3 à 4 fois la DL_{50} - IV. Bien que les jeunes rats aient une DL_{50} trois fois moindre que celle des adultes, cette différence ne semble pas exister chez les chiots.

Chez le chien, des doses de 20 mg/kg/j pendant un mois induisent des lésions histologiques cérébrales compatibles avec des lésions d'hypoxie. L'hyperventilation induite par le doxapram réduit la $PaCO_2$, ce qui induit une vasoconstriction réflexe de la vascularisation cérébrale. Cette réponse, lorsqu'elle est maintenue, diminue l'apport sanguin d'oxygène au cerveau et crée une hypoxie qui finalement peut induire une vasodilatation extrême à l'origine d'hémorragies et de convulsions (Ward et al., 1968).

II.3. Effets pharmacologiques

Diverses études se sont penchées sur le mode d'action du doxapram. Certaines ont ainsi mis en évidence une action centrale. Les effets sur la respiration ne sont pas abolis par la section du SCN ou du nerf vague mais le sont par la section des nerfs spinaux au niveau de C2 (Ward et al., 1962). Il a également été montrée une majoration d'activité des neurones de l'inspiration et de l'expiration en réponse à un bolus de doxapram à raison de 0.2 à 1 mg/kg (Funderburk et al., 1966; Yost et al., 2006).

D'autres études ont en outre mis en évidence l'existence d'une action périphérique médiée par les chémorécepteurs aortiques et carotidiens, avec une plus grande sensibilité carotidienne (Hirsh et al., 1974). Hirsh et Wang ont ainsi montré que le site d'action du doxapram dépend de la dose administrée mais aussi de l'espèce. Ainsi, il a été démontré chez le chat que l'effet du doxapram sur le chémoréflexe périphérique était prédominant. Le doxapram augmente l'activité afférente du corps carotidien, conduisant à une augmentation de l'activité du nerf phrénique équivalente à celle produite par une hypoxémie artérielle sévère ($PaO_2 = 35-40$ mmHg) (Hirsh et al., 1974; Mitchell et al., 1975).

La majeure partie de l'effet ventilatoire du doxapram résulte donc de son action sur le glomus carotidien. Des doses plus élevées stimulent la respiration par des mécanismes centraux (figure 19) (Mitchell et al., 1975; Nishino et al., 1982).

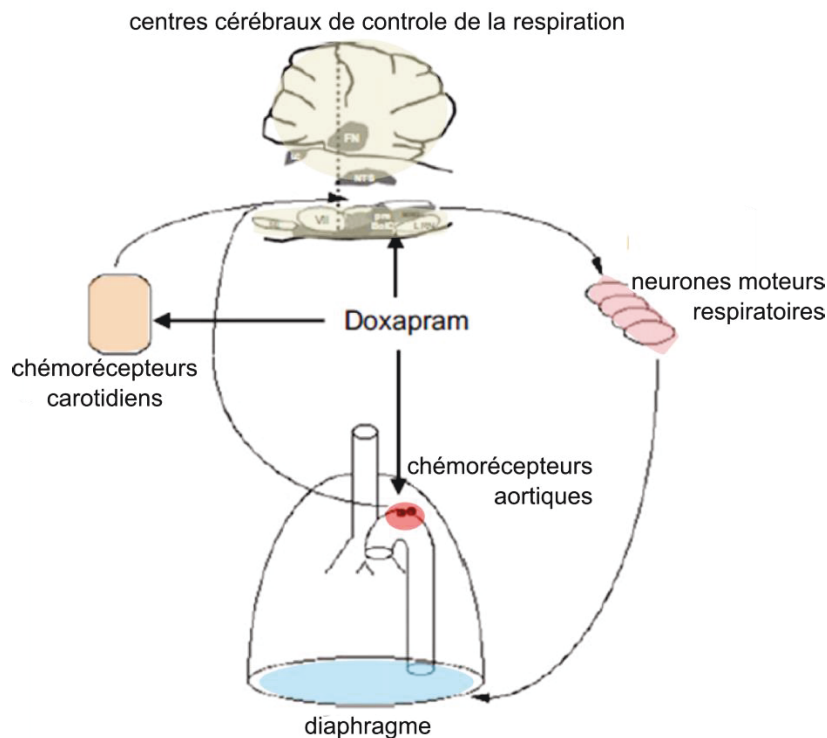


Figure 19 : sites d'action du doxapram. L'action majeure se situe au niveau du glomus carotidien, et se répercute aux centres de contrôle respiratoire. Il existe aussi une action directement centrale, notamment à doses élevées (Yost et al., 2006).

Dans les cellules de type I du glomus carotidien, le doxapram entraîne une inhibition rapide, réversible, et dose dépendante des courants potassiques des canaux K Ca-dépendant (IC₅₀ à 13 μ M de doxapram) et Ca-indépendant (IC₅₀ à 20 μ M de doxapram) (Peers et al., 1991).

Le doxapram inhibe TASK-1, TASK-3 et TASK-1/TASK-3 de façon dose-dépendante : EC₅₀ de 410 nM dans le sérum pour TASK-1 et 37 μ M pour TASK-3, 9 μ M pour l'hétérodimère (figure 20).

L'inhibition de TASK-1 apparaît réversible après plus de 10 min alors que celle de TASK-3 s'observe au bout de 5 min (figure 21). TASK-1 est 2 fois plus sensible que TASK-3 à l'action du doxapram. La cible pharmacodynamique du doxapram serait intracellulaire, au niveau de la chaîne C-terminale. Néanmoins, le mécanisme direct ou indirect du doxapram n'est pas établi. Des études sur les délais d'inhibition des canaux K suggèrent que ces effets puissent être directs sur ces 2 types de canaux potassiques, mais puissent aussi reposer sur un 2nd messagers entraînant une inhibition plus lente et/ou durable de ces canaux (Cotten et al., 2006).

Il existe une réversibilité de l'effet au niveau de TASK-1 particulièrement, mais aussi TASK-3 et TASK-1/-3. Bien que TASK-1 soit exprimé à la fois dans le système nerveux central et le glomus carotidien, le doxapram semble avoir plutôt une action périphérique qui serait supportée par la pharmacocinétique associée à un bolus IV. Une perfusion aurait plus d'effets centraux (Cotten et al., 2006).

Le doxapram agit donc sur les chémorécepteurs des corps carotidiens par inhibition des canaux potassiques de la famille des TASK, et entraîne la libération de dopamine conduisant à une augmentation de la décharge de potentiels au niveau des fibres afférentes du SCN. A dose plus élevée, ce même doxapram peut stimuler directement les centres respiratoires centraux par un mécanisme encore inconnu (Peers et al., 1991; Anderson-Beck et al., 1995; Cotten et al., 2006; Yost et al., 2006; Wilkinson et al., 2010).

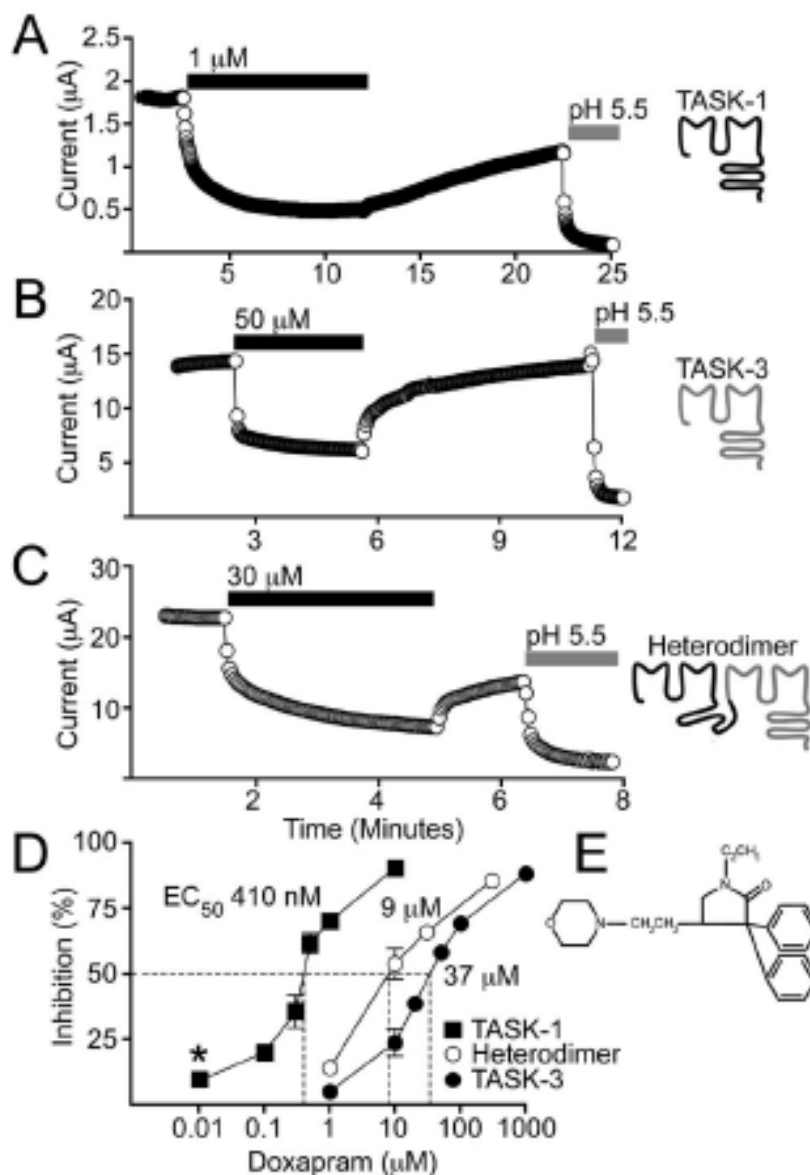


Figure 20 : le doxapram inhibe l'activité des canaux K TASK-1 (A), TASK-3 (B) et TASK-1/-3 (C). Les barres indiquent l'application extracellulaire de doxapram ou d'un pH acide.

(D) représente la compilation des données de plusieurs expériences sur le pourcentage d'inhibition à doses croissantes. Structure moléculaire du doxapram en (E) (Cotten et al., 2006).

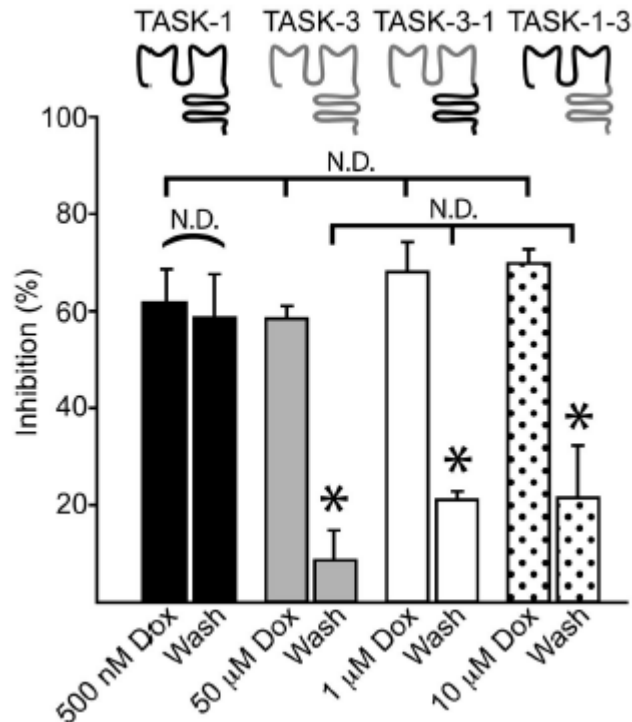


Figure 21 : l'inhibition des canaux TASK par le doxapram est lentement réversible. La mesure WASH est faite 5 min après lavage du doxapram (DOX) du milieu. ND : pas de différence significative (Cotten et al., 2006).

Le doxapram, comme l'hypoxie, inhibe les canaux TASK, ce qui supporte l'hypothèse que la stimulation pharmacologique par le doxapram du corps carotidien est physiologiquement semblable à la stimulation hypoxique (Anderson-Beck et al., 1995; Cotten et al., 2006; Yost et al., 2006).

Pourtant, des mécanismes différents sont supposés exister entre l'hypoxie et le doxapram. Le doxapram et l'hypoxie n'interviennent pas uniquement au niveau des canaux TASK mais aussi par d'autres mécanismes mal connus. Ce constat explique que les mécanismes d'action de ces 2 stimuli puissent en partie être différents (Peers et al., 1991; Takahashi et al., 2005; Sandhu et al., 2013).

II.4. Doses thérapeutiques

Différentes études consacrent l'usage de doses de doxapram assez différentes selon les effets souhaités. Le doxapram a une action dose-dépendante.

Au début de son histoire, le doxapram était considéré comme un analeptique respiratoire. Son intérêt résidait dans sa marge de sécurité. Effectivement, il faut au moins 20 fois la dose thérapeutique de doxapram pour observer des effets indésirables type convulsions (Funderburk et al., 1966). Cette sécurité d'usage du doxapram a été confirmée par la suite.

Ainsi, il a été observé une excitation non sélective du système nerveux central à partir de 10 mg/kg et des convulsions à partir de 40 mg/kg chez le chien et le chat (Hirsh et al., 1974; Yost et al., 2006; Cotten et al., 2006).

Hirsh et Wang ont montré que le site d'action dépendait de la dose administrée. Chez le chat, des doses comprises entre 0.05 et 0.25 mg/kg, activent sélectivement et indirectement les neurones respiratoires médullaires par la stimulation des chémorécepteurs carotidiens. Cette observation repose sur le fait que la section bilatérale du sinus carotidien et des nerfs aortiques supprime complètement la réponse ventilatoire au doxapram. Des doses plus élevées activent directement et non-sélectivement les neurones médullaires, impliqués ou non dans la respiration (Hirsh et al., 1974; Mitchell et al., 1975).

Avec une dose élevée, il apparaît que les neurones médullaires respiratoires et non respiratoires sont stimulés conjointement. Néanmoins, l'effet stimulant du corps carotidien reste dose dépendant et s'additionne à la stimulation non spécifique. Ainsi les neurones respiratoires apparaissent toujours significativement plus activés que les neurones non respiratoires (Hirsh et al., 1974).

Les premiers effets sur l'activité des neurones respiratoires apparaissent à des doses d'environ 0.05 mg/kg IV. Ces effets se traduisent par une augmentation significative du volume minute et du volume courant. A cette dose, la FR et le CO₂ en fin d'expiration ne semblent pas significativement modifiés, chez des chats décérébrés (figure 22) (Hirsh et al., 1974).

Pour Funderbuck (1962), le doxapram stimule la respiration d'animaux anesthésiés au phénobarbital et paralysés à partir de 0.2 mg/kg. Polack (1964) a rapporté que les premiers signes de l'activation de la respiration (changements ventilatoires) intervenaient à la dose de 0.0125mg/kg sur des chats anesthésiés au pentobarbital. Mitchell (1975) rapporte que, sur des chats anesthésiés au chloralose et paralysés, des doses de 0.2 mg/kg stimulent la réponse des chémorécepteurs carotidiens (quantifiée par l'augmentation de la fréquence des potentiels d'action du SCN et du nerf phrénique).

Ainsi la dose de doxapram à laquelle interviennent les premiers effets respiratoires chez un animal anesthésié est comprise entre 0.0125 mg/kg et 0.2 mg/kg.

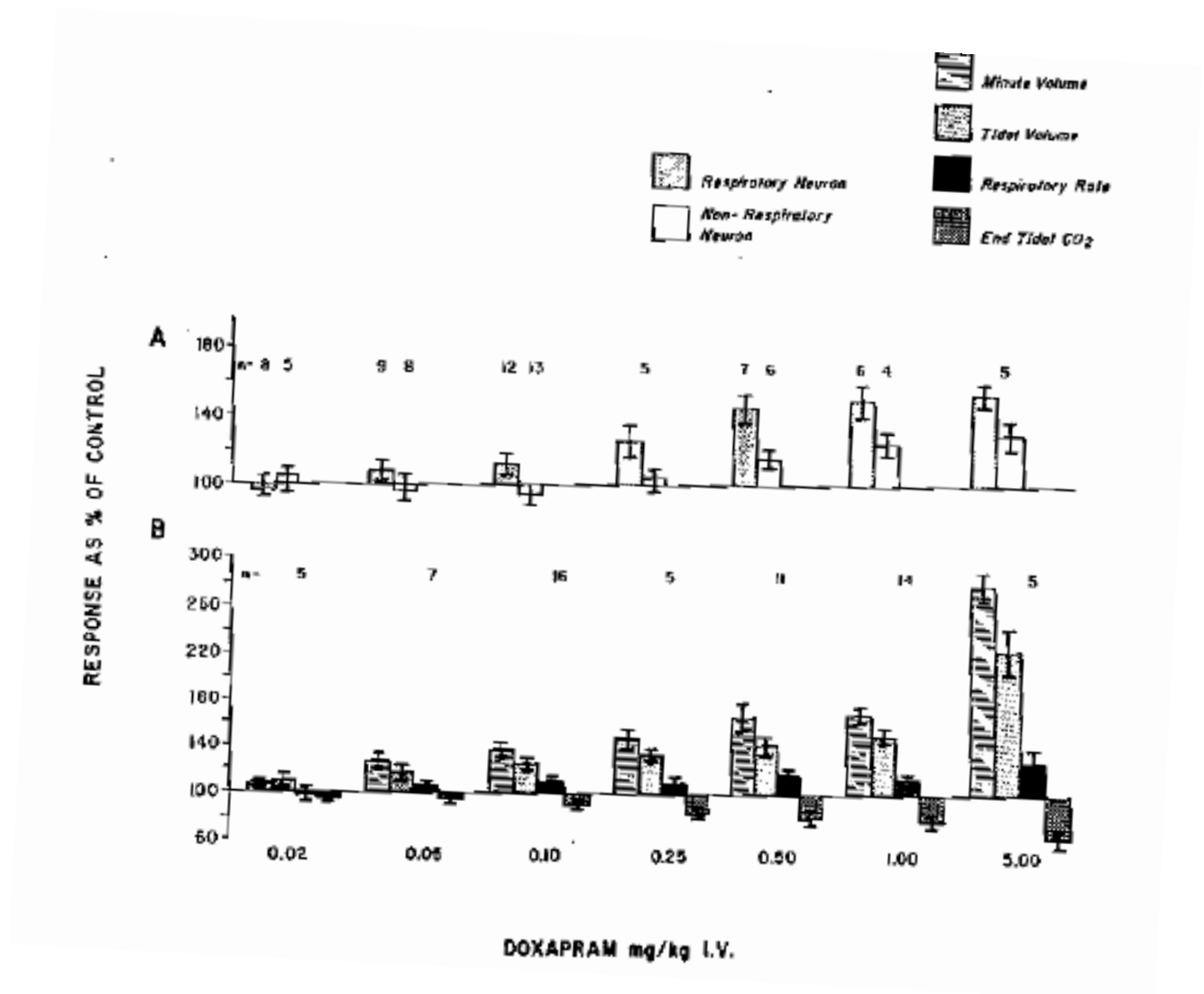


Figure 22 : relation dose-réponse dans les changements d'activité des neurones médullaires (A) et de la respiration (B) suite à l'injection IV de doxapram.

Remarquez que la dose seuil de la réponse des neurones non respiratoires est 10 fois plus importante que celle stimulant les neurones respiratoires. Les chiffres au-dessus des bâtons correspondent au nombre de déterminations (Hirsh et al., 1974).

A 0.5 mg/kg, l'activité des neurones non respiratoires est augmentée. A 0.25 mg/kg l'activité des neurones respiratoires est augmentée sans changer celle des neurones non respiratoires. Les effets du doxapram sur la ventilation sont dose-dépendants (figure 23). La dose de doxapram à partir de laquelle un effet non sélectif de stimulation des centres respiratoires centraux est observé est de l'ordre de 1 mg/kg (Hirsh et al., 1974).

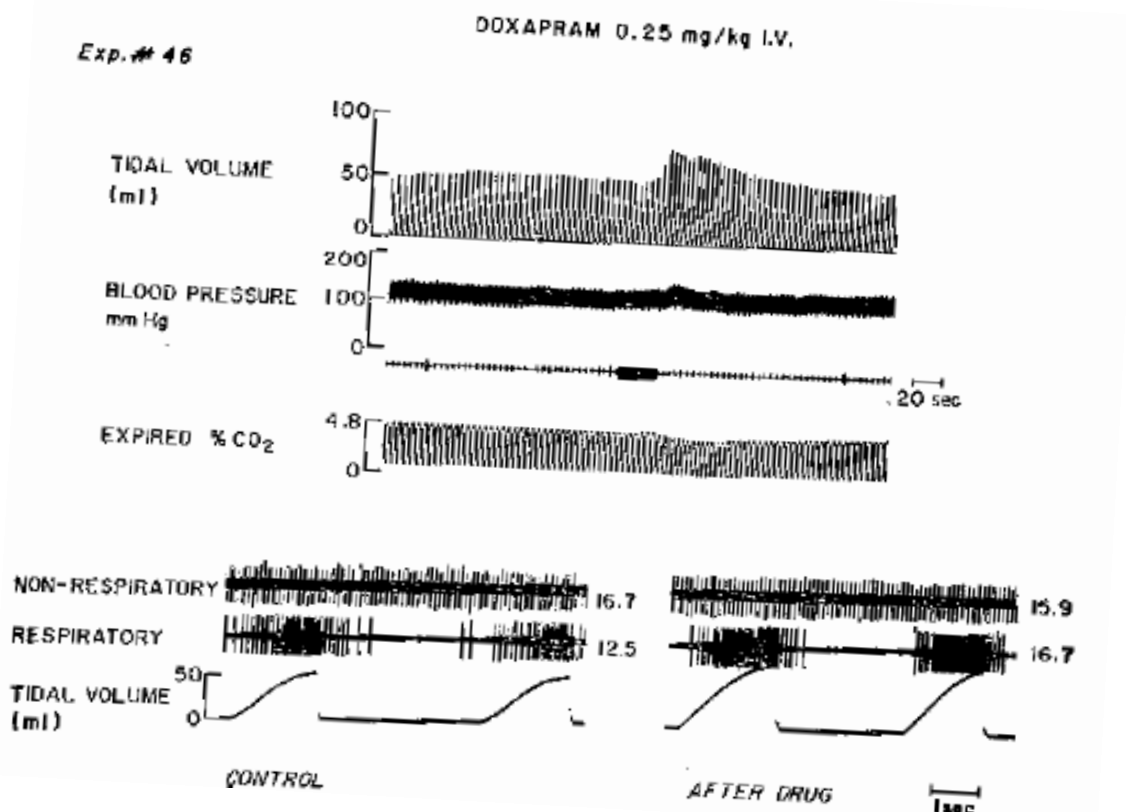


Figure 23 : effet de 0.25 mg/kg IV de doxapram sur les réponses ventilatoires (en haut) et neuronales (en bas). Le marqueur noir dans la barre de temps représente l'injection IV de doxapram.

Le volume courant est augmenté transitoirement avec peu de changement dans la fréquence respiratoire. Les nombres sur la droite des enregistrements neuronaux indiquent le nombre de pics d'activité neuronale par seconde. Remarquez l'augmentation de l'activité des neurones respiratoires alors que l'activité des neurones non respiratoires reste inchangée. Le graphe de contrôle est enregistré 1 minute avant l'administration de doxapram, l'autre est tracé à partir de données enregistrées entre 1 et 3 minutes après l'injection (Hirsh et al., 1974).

Hirsh et Wang ont également montré que la réponse ventilatoire à une injection intra-artérielle (artère vertébrale) de 0.25mg/kg de doxapram chez des chats décérébrés est abolie par la dénervation du sinus carotidien. Des doses plus élevées génèrent une augmentation ventilatoire malgré la dénervation (Hirsh et al., 1974).

Sandhu a obtenu des résultats similaires. L'administration de doses fortes (6 et 8 mg/kg) a conduit à une réponse du nerf phrénique chez des rats dont la carotide était dénervée (Sandhu et al., 2013).

Cependant toutes les études publiées ne sont pas en accord sur ce dernier point. Ainsi, pour Mitchell et Nishino, des doses de doxapram supérieure à 6mg/kg échouent à stimuler la

respiration après la dénervation du corps carotidien chez des chats (figure 24) (Mitchell et al., 1975; Nishino et al., 1982).

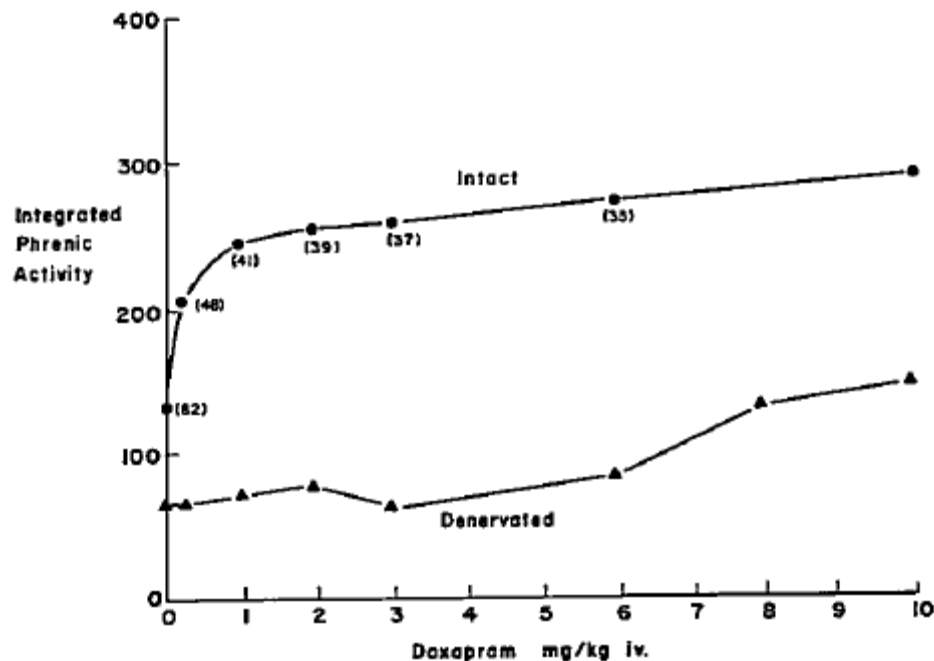


Figure 24 : effet de différentes doses de doxapram sur l'activité du nerf phrénique prise comme index de la respiration avant (rond) et après (triangle) dénervation du CSN, sur des chats anesthésiés au chloralose.

Les chiffres entre parenthèses indiquent la PaO_2 en Torr qui cause une réponse équivalente sans doxapram (Mitchell et al., 1975).

Par ailleurs, il a été précisé que des doses de 6 mg/kg de doxapram n'induisent pas de changement à l'électroencéphalogramme compatibles avec des crises chez le chien (Soma et al., 1967).

Des halètements ont été observés chez des chiens recevant une dose de 2.5 mg/kg IV de doxapram. Alors que cet effet n'est pas observé chez des chiens recevant une dose de 1.25 mg/kg IV (Zapata et al., 2013) : les effets centraux du doxapram sont plus intenses pour des doses plus élevées et peuvent conduire à une surexcitation des centres respiratoires (Cotten et al., 2006).

Quantitativement, la réponse du nerf phrénique à la stimulation induite par de faibles doses de doxapram (1-2 mg/kg) n'est pas différente de la réponse observée lors d'une hypoxie moyenne ($PaO_2 = 35-40$ mmHg) (Mitchell et al., 1975).

II.5. Effets pharmacologiques du doxapram

Le doxapram induit des effets respiratoires et cardio-vasculaires, notamment liés à une décharge sympatho-adrénergique généralisée (Ward et al., 1968). Ces effets sont rapides mais transitoires. Ainsi, des doses de 0.2 à 10 mg/kg de doxapram augmentent dans les 8 secondes post-injection, l'activité des chémorécepteurs carotidiens. Le pic d'activité intervient 4 à 10 s après le début de l'effet et, selon la dose utilisée, revient à un état basal en 2 à 20 min (Mitchell et al., 1975).

II.5.1. Effets du doxapram sur la ventilation

Les premières études cliniques (Stephen et al., 1964) ont montré que, chez l'homme anesthésié par un anesthésique volatil (halothane, cycloporane, ether, methoxyflurane), le doxapram augmentait significativement la fréquence respiratoire et le volume courant (Yost et al., 2006). De même, il a été montré que le doxapram améliorait l'efficacité ventilatoire et augmentait la PaO₂ (Soma et al., 1967).

Chez le chat, des doses de 0.25, 1 et 6 mg/kg augmentent le volume minute de 150, 170 et 207% (Mitchell et al., 1975; Hirsh et al., 1974) par une élévation conjointe du volume courant et de la fréquence respiratoire (Bleul et al., 2010). Chez le veau nouveau-né, le doxapram à raison de 0.89 ou 2 mg/kg en bolus IV conduit à :

- une augmentation significative de la fréquence respiratoire à tous les temps de mesure par rapport à la fréquence initiale. La valeur maximale a été observée 10 min après l'injection. L'augmentation est de +59% à 30 s (figure 25).
- une augmentation du pic des flux inspiratoire et expiratoire avec un maximum observé à 1 min. Cette augmentation reste significative pendant 60 min (90 min pour l'expiratoire). Le rapport des temps inspiratoire/expiratoire restent inchangés.
- une augmentation du volume inspiré et du volume expiré est observée dans la minute et s'accompagne d'une augmentation significative du volume minute pendant 90 min
- une baisse dans les 30 s de la pCO₂ artérielle (figure 26)
- une baisse dans les 30 s de la pCO₂ veineuse
- une augmentation significative dans les 30 s de la pO₂ artérielle (figure 26)
- une baisse de la pO₂ veineuse qui reste significativement plus basse que la valeur initiale pendant 90 min
- une délivrance globale en O₂ inchangée
- une augmentation dans les 30 s de l'extraction d'O₂ (ratio entre le prélèvement d'O₂ par les tissus et la délivrance globale)
- des pH veineux et artériels augmentés transitoirement dans les 30 s (figure 26)
- une réduction de la concentration en bicarbonates avec une valeur minimale atteinte à 30 min

Les pressions partielles artérielle et veineuse en CO₂ témoignent d'une hypocapnie (pCO₂ <35 mmHg) survenant dans les 30 s après l'injection de doxapram et persistant au moins 60 min.

L'augmentation des flux inspiratoires et expiratoires apparaît plus importante que l'augmentation de la fréquence respiratoire *per se* et semble donc davantage responsable de l'augmentation du volume minute. L'augmentation du volume minute induit une hyperventilation ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$) qui peut entraîner l'augmentation du pH (Bleul et al., 2010; Bleul et al., 2012). Autrement dit, le doxapram provoque une alcalose respiratoire avec une alcalémie (Yost et al., 2006).

Cependant, le doxapram échoue à augmenter durablement la pO_2 artérielle. Cette dernière observation peut être justifiée par une absence d'optimisation de l'hématose et/ou par l'augmentation des besoins en O_2 . Cette dernière hypothèse apparaît privilégiée en raison de l'accroissement de l'extraction tissulaire et la majoration du travail musculaire respiratoire et cardiaque.

Ainsi, contrairement à ce qui justifiait largement ses larges indications initiales, le doxapram stimule bien la ventilation mais ne modifie pas efficacement la PaO_2 .

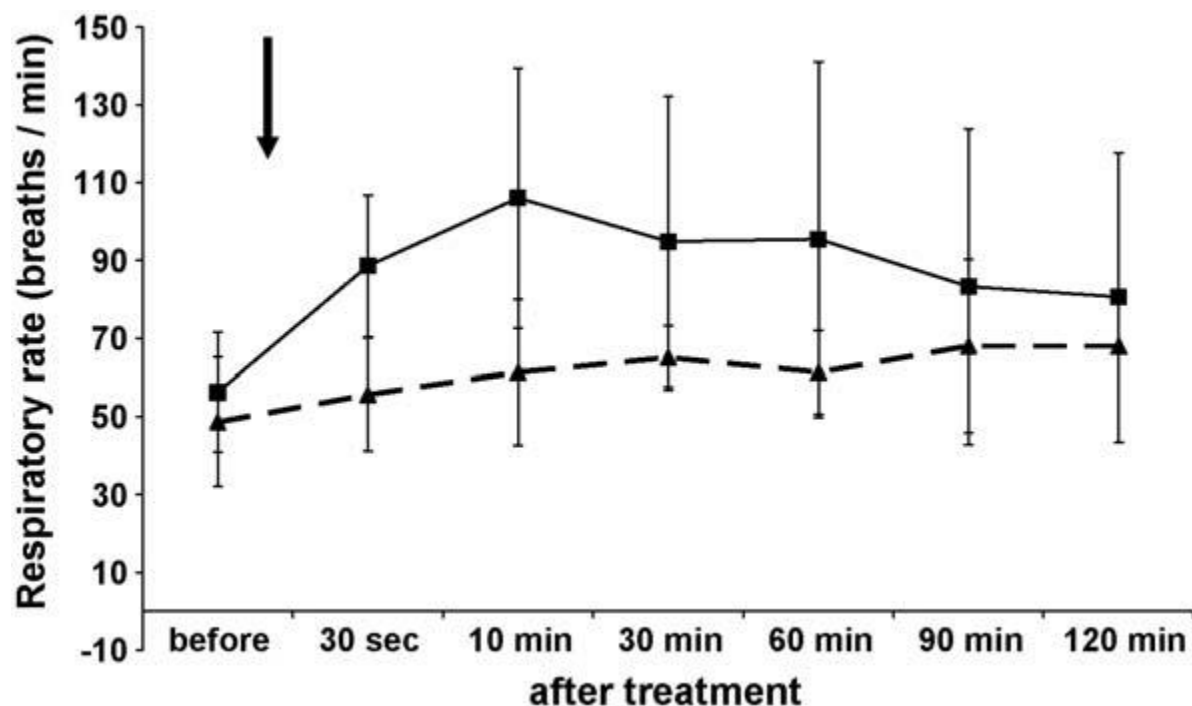


Figure 25 : fréquence respiratoire sur 10 veaux après l'injection intraveineuse (flèche) de 2 mg/kg de doxapram (carré) ou 7 mg/kg de theophylline (triangle). La théophylline est connue pour être un stimulant respiratoire (Bleul et al., 2010).

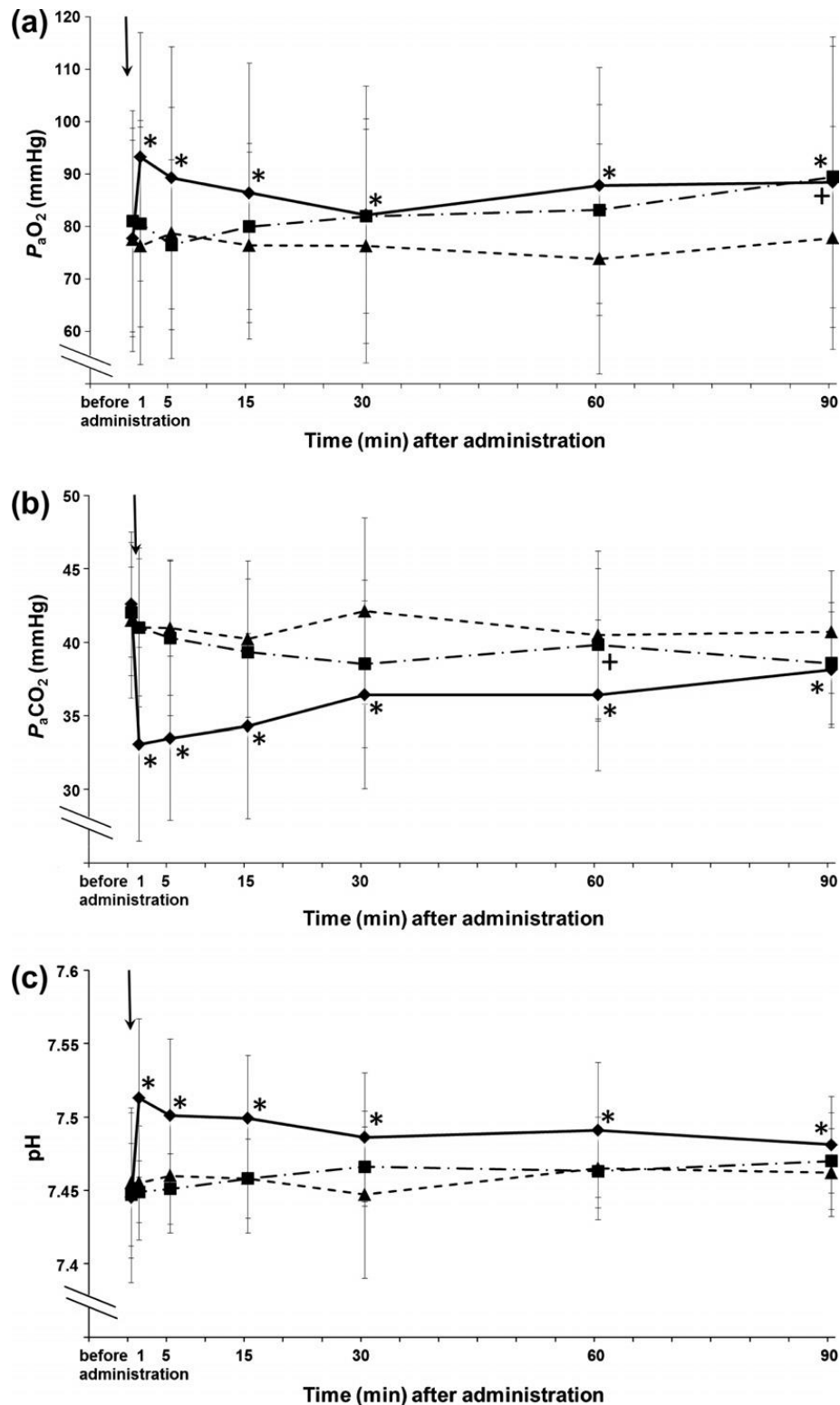


Figure 26 : P_aO_2 (a), P_aCO_2 (b) et pH artériel (c) sur 18 veaux avant et après l'administration de 0.89 mg/kg de doxapram (losange), 0.16mg/kg de prethcamide (carré) et 0.11 mg/kg de lobeline (triangle).

La flèche indique le moment de l'injection et les astérisques indiquent les points dont la valeur est significativement différente des valeurs de base pour le doxapram, les + indiquant les valeurs significativement différentes des valeurs de base pour le prethcamide. Prethcamide et lobeline sont connus pour être des stimulants de la respiration (Bleul et al., 2012).

II.5.2. Effets cardio-vasculaires du doxapram

Chez le veau nouveau-né, le doxapram à 2 mg/kg en bolus IV provoque une augmentation :

- significative et transitoire (moins de 10 min) de la fréquence cardiaque
- dans les 30 s de la pression artérielle pulmonaire systolique qui dure environ 120 min (figure 27)
- de la pression artérielle systolique systémique pendant 120 min avec une acmé à 30 s. Les valeurs de pressions artérielles diastoliques et moyennes ne sont pas significativement modifiées. De même, les résistances vasculaires systémiques restent inchangées.
- des résistances vasculaires pulmonaires pendant 120 min
- du travail du ventricule droit pendant 10 min sans pour autant modifier le débit cardiaque.

Le doxapram induit donc une augmentation des pressions artérielles pulmonaire et systémique, (Bleul et al., 2010) de l'ordre de 10 à 20 mmHg (Yost et al., 2006).

Ainsi, diverses études confirment ces observations. Chez le chat, le doxapram provoque une augmentation de la pression artérielle sans augmentation de la FC 8 s après l'injection. L'acmé pressif est observé 7 à 12 s plus tard et selon la dose dure entre 2 et 40 minutes. Une dose de 1mg/kg majore la pression artérielle de 156/98 à 205/145 mmHg au pic. La dénervation de l'animal, retarde l'effet hypertenseur sans modifier significativement son intensité (Mitchell et al., 1975).

Les effets pressifs sont rapides et concomitants des effets respiratoires. Ils sont liés à l'activation du système nerveux sympathique, et apparaissent réduits par une adrénalectomie ou l'administration de sympatholytiques. L'hypotension initiale observée à dose élevée serait due à l'effet vagotonique des analeptiques (Soma et al., 1967).

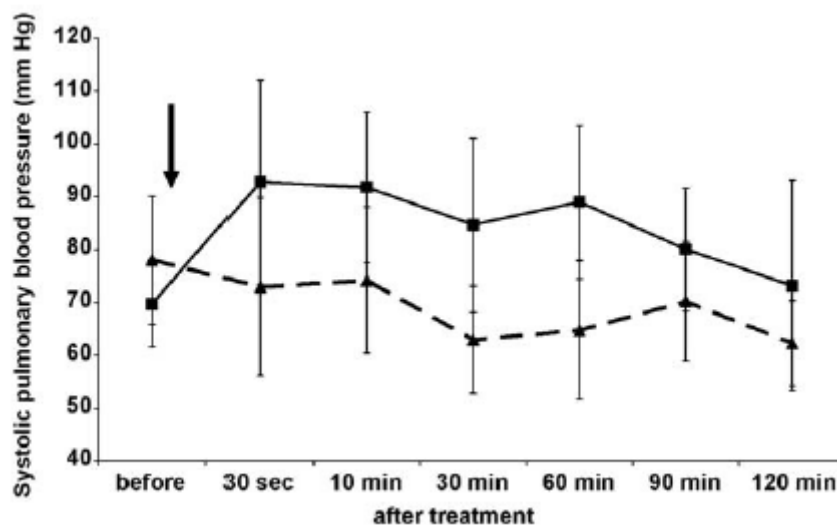


Figure 27 : pression systolique pulmonaire mesurée sur 10 veaux suite à l'injection (flèche) de 2mg/kg de doxapram (carré) et 7mg/kg de théophylline (triangle) (Bleul et al., 2010).

II.5.3. Effets rythmologiques du doxapram

Des effets secondaires cardiaques ont été rapportés à la suite de l'administration de doxapram. Ainsi, au-delà de l'augmentation de la contractilité cardiaque et de l'accroissement des risques d'hypoxie cardiaque (Bleul et al., 2010), des dysrythmies ont été observées notamment chez des chiens anesthésiés (Stephen et al., 1966). Néanmoins, ces effets dysrythmiques du doxapram chez le chien restent discutés et ne sont pas rapportés dans toutes les études (Huffington et al., 1966).

La libération massive de catécholamines explique en partie ces effets qui apparaissent peu fréquents et peu sévères, sauf chez les enfants prématurés (Yost et al., 2006) chez qui des blocs atrio-ventriculaires avec un allongement de l'intervalle QT ont été décrits. Une surveillance cardiaque est donc recommandée lors de traitement à base de doxapram (De Villiers et al., 1998).

II.5.4. Doxapram et hypoxie

Bien que les mécanismes de l'hypoxie et du doxapram soient au moins en partie différents, **la réponse physiologique à l'hypoxie peut être comparée à celle au doxapram** (Sandhu et al., 2013). Il a été démontré chez le chat que le doxapram augmente l'activité afférente du corps carotidien, conduisant à une augmentation de l'activité du nerf phrénique équivalente à celle produite par une hypoxémie artérielle sévère ($\text{PaO}_2 = 35\text{-}40 \text{ mmHg}$) (Mitchell et al., 1975).

TABLE 1. Duration and Magnitude of Stimulation by Doxapram*

Doxapram mg/kg iv	Carotid Chemoreceptor Activity		Integrated Phrenic Activity	
	Equivalent PaO_2 (torr)	Duration (Min)	Equivalent PaO_2 (torr)	Duration (Min)
0.2	42 ± 9	1.5 ± 0.4	48 ± 7	1.1 ± 0.3
1.0	38 ± 3	4.7 ± 1.9	41 ± 4	3.2 ± 0.9
2.0	36 ± 3	5.9 ± 2.2	39 ± 3	5.1 ± 1.4
3.0	35 ± 2	10.3 ± 3.4	37 ± 3	9.4 ± 2.1
6.0	33 ± 4	18.0 ± 5	35 ± 2	15.8 ± 4.9
10.0	31	>20	—	—

* Means \pm SD.

Figure 28 : équivalence PaO_2 /doses de doxapram, et durée des effets (l'activité des chémorécepteurs est mesurée par la fréquence des potentiels d'action du SCN, l'activité intégrée du nerf phrénique est utilisée comme index de la ventilation sur ces chats paralysés et ventilés mécaniquement) (Mitchell et al., 1975).

Les différentes études s'accordent sur le fait que l'effet du doxapram sur les chémorécepteurs périphériques est indépendant de la PaO_2 et de la PaCO_2 (Mitchell et al., 1975; Nishino et al., 1982; Takahashi et al., 2005; Wilkinson et al., 2010). Néanmoins, l'action du doxapram apparaît réduite en cas d'hypoxie sévère (<40 mmHg). Bien que ce constat soit encore mal compris, il est fréquent d'observer une réduction de l'efficacité des arcs réflexes neurovégétatifs en cas d'hypoxie sévère (Nishino et al., 1982).

L'indépendance des effets du doxapram vis-à-vis d'une hypoxie reste objet de controverse. Ainsi, chez l'homme, Forster et Scott signalent que la réponse ventilatoire constatée pour de faibles doses de doxapram est majorée par une hypoxie chronique ou aiguë (Forster et al., 1974; Scott et al., 1977).

Nishino et al. ont confirmé que l'effet stimulant de faibles doses de doxapram (< 0.5 mg/kg) sur l'activité des chémorécepteurs périphériques du chat n'augmente pas en cas d'hypoxie aiguë alors que les effets ventilatoires augmentent eux significativement (figures 29 et 30). Il apparaît donc que d'autres mécanismes puissent être impliqués dans la majoration hypoxique des effets ventilatoires du doxapram. Cette influence hypoxique est supprimée par la section du sinus carotidien et des nerfs aortiques. Elle implique donc les chémorécepteurs périphériques (Nishino et al., 1982). Par ailleurs, les effets de dose élevée de doxapram sur les neurones respiratoires pourraient être modulés par une sensibilisation centrale imputable à l'hypoxie notamment chronique. Il a en effet été estimé que l'amplitude de la réponse au doxapram est pour 29% non liée aux chémorécepteurs artériels, car la section du sinus carotidien décroît la réponse du nerf phrénique au doxapram seulement d'environ 71% (Wilkinson et al., 2010).

L'explication actuellement admise pour expliquer l'ensemble de ces observations réside dans la plasticité des mécanismes centraux du chémoréflexe périphérique qui augmenterait la réponse effectrice ventilatoire (Wilkinson et al., 2010). L'hypoxie pourrait être à l'origine d'un resetting central du chémoréflexe périphérique.

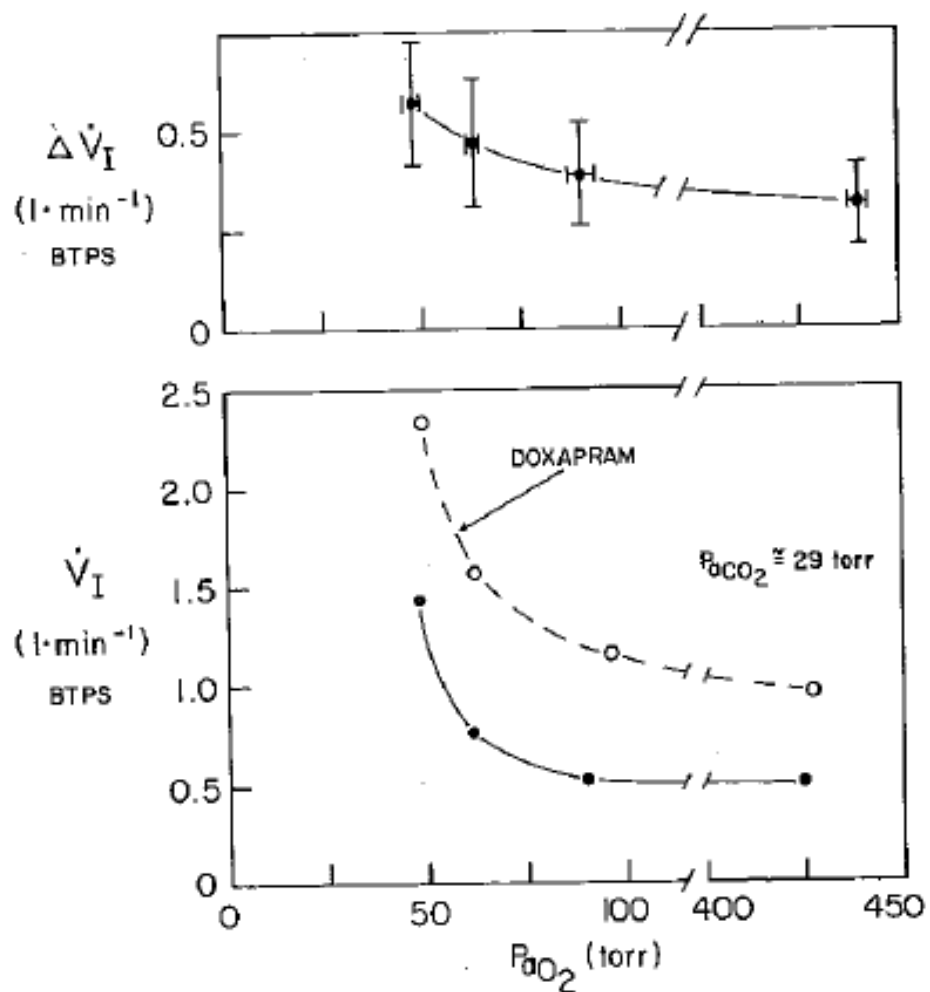


Figure 29 : stimulation de la ventilation par une perfusion de doxapram (0.1mg/kg/min sans dépasser 0.5mg/kg in toto) à des niveaux différents de P_{aO_2} . En bas est illustré l'exemple de l'un des chats (la courbe noire représente la réponse physiologique) et en haut est donnée une moyenne des effets (4 chats). P_{aCO_2} maintenue constante. \dot{V}_I : volume inspiré par minute (Nishino et al., 1982).

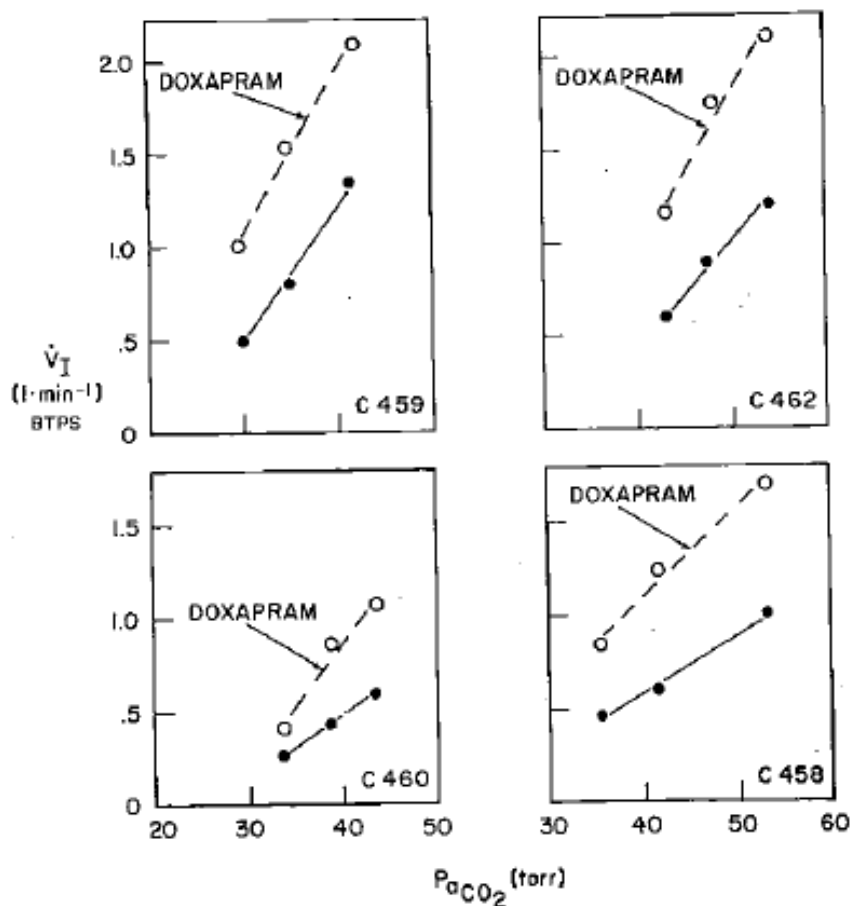


Figure 30 : stimulation de la ventilation par une perfusion de doxapram (0.1 mg/kg/min sans dépasser 0.5 mg/kg in toto) à différents niveaux de P_{aCO_2} sur 4 chats. La courbe noire représente la réponse physiologique. \dot{V}_I : volume inspiré par minute (Nishino et al., 1982).

II.6. Usages et indications du doxapram

Historiquement, le doxapram a été utilisé en tant que stimulant respiratoire lors de détresse respiratoire associée à une obstruction pulmonaire chronique (traitement de l'apnée du sommeil) ou lors d'apnée du nouveau-né. Parallèlement, le doxapram a été proposé comme antagoniste des anesthésiques afin de réduire la phase de réveil (Soma et al., 1967; Yost et al., 2006).

Le doxapram a donc initialement été recommandé comme « ventilateur pharmacologique » et antagoniste des anesthésiques généraux volatils et injectables (Yost et al., 2006).

Cependant, la pertinence de ces indications et usages a largement été remise en question par la mise en évidence récente de divers constats. Ainsi, il apparaît que le bénéfice sur la valeur de PaO_2 s'avère insuffisant par rapport aux autres effets prohypoxiques engendrés (Bleul et al., 2010). Par ailleurs, de nombreuses études ont tenté sans succès de prouver l'efficacité du doxapram en tant qu'antagoniste des anesthésiques généraux. D'ailleurs, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, annexe 1) précise bien que « le produit n'est pas un

antagoniste des myorelaxants, ni un antagoniste spécifique des narcotiques et anesthésiques ». Encore trop largement répandue dans l’imaginaire vétérinaire cette idée reste sans support scientifique, le doxapram n’est pas un antagoniste anesthésique et ne peut donc pas constituer un médicament de référence en réanimation médico-chirurgicale.

En outre, il apparaît que le doxapram n’est pas dénué d’effet indésirable morbide. Ainsi, Yost rapporte des effets additifs pro-hypertenseurs chez des patients ayant reçu des substances sympathomimétiques ou des inhibiteurs des mono-amine oxydases. Le doxapram peut par ailleurs temporairement masquer les effets de certains relaxants musculaires (Yost et al., 2006). Par contre, le doxapram ne semble pas augmenter la sensibilité myocardique pro-arythmogène des catécholamines induite par les anesthésiques volatils comme l’halothane (Stephen et al., 1966).

Le doxapram est contre-indiqué chez le patient prématuré ou souffrant d’un trouble mécanique de la ventilation (asthme aigu, fibrose pulmonaire ou pneumothorax). Chez ces patients, la stimulation de la respiration peut aggraver la détresse respiratoire et le bronchospasme mais aussi majorer la fatigue ventilatoire (Yost et al., 2006). Chez le nouveau-né présentant des signes d’immaturité pulmonaire, l’augmentation de la pression pulmonaire induite par le doxapram peut, en outre, favoriser la persistance de la circulation fœtale.

De plus, l’hypocapnie induite par le doxapram peut conduire à la survenue d’une vasoconstriction cérébrale favorisant une hypoxie cérébrale. Ce constat légitime la controverse sur l’usage du doxapram chez les enfants nouveau-nés. Néanmoins, ce risque reste discuté en raison de la courte durée d’action du doxapram en bolus. L’augmentation de la consommation d’O₂ résultant du surcroît de travail musculaire et donc les risques d’hypoxie apparaissent plus prononcés lorsque le doxapram est délivré en perfusion continue, comme c’est le cas chez les enfants nouveau-nés. Ce problème semble moins délétère lors d’injection sous forme de bolus IV unique, comme il est d’usage en médecine vétérinaire.

Actuellement, avec le développement de techniques plus sûres et plus efficaces de réanimation respiratoire vétérinaire, le doxapram n’est plus très utilisé en pratique à l’exception de l’initiation de la respiration chez les nouveau-nés. Cette ultime indication apparaît comme la seule précisée dans les RCP du doxapram (annexe 1). Il convient cependant de souligner que son utilisation suppose que les voies respiratoires aient été préalablement dégagées et que l’animal soit maintenu sous O₂.

Si les indications thérapeutiques ont été réduites au cours des années, le doxapram a récemment vu un regain d’intérêt pour son usage vétérinaire à visée thérapeutique. Ainsi, le doxapram a été proposé pour faciliter la mise en évidence d’un dysfonctionnement laryngé (doses comprises entre 1.1 mg/kg et 2.2 mg/kg, IV) (Miller et al., 2002; Tobias, Jackson et al., 2004). En outre, comme nous l’avons détaillé plus haut, le doxapram pourrait constituer un outil pharmacologique intéressant pour évaluer la réponse/ fonctionnalité des chémoréflexes centraux et/ou périphériques notamment chez des animaux souffrant d’une hypoxie plus particulièrement chronique (Wilkinson et al., 2010).

III. Problématique clinique conduisant à cette étude expérimentale

Certains chiens, comme les brachycéphales, sont suspects d'être dans un état d'hypoxie chronique (Hoareau et al., 2012) qui pourrait favoriser à terme l'émergence d'une hypertension artérielle et de diverses affections notamment cardiaques et/ou tumorales. Ainsi, chez ces chiens l'hypoxie semblerait impliquée dans l'incidence accrue de chémodectomes, significativement plus importante chez les races apparentées au Bulldog (Hayes et al., 1988).

Il apparait donc que l'identification précoce d'un état d'hypoxie notamment chronique puisse présenter un intérêt majeur en médecine vétérinaire.

Parallèlement, il est établi que la réponse notamment ventilatoire au doxapram soit modifiée lors d'hypoxie. Le doxapram pourrait donc constituer un outil pharmacologique pertinent pour détecter les états pré-cliniques d'hypoxie chronique ou plus largement les situations pathogéniques à l'origine d'un resetting du chémoréflexe périphérique.

Pour explorer cette hypothèse, il convient cependant de préalablement préciser les réponses physiologiques au doxapram d'un chien adulte, sain, non anesthésié, non sédaté, non tranquillisé. Il convient en outre de déterminer le plus finement possible les doses de doxapram capables de stimuler sélectivement les chémoréflexes périphériques et/ou centraux.

Si l'hypoxie chronique induit des altérations des 2 chémoréflexes, les modifications du chémoréflexe périphérique semblent fréquemment impliquées dans les processus pathogéniques initiaux liés à cette situation morbide. En outre, l'intérêt de n'évaluer sélectivement que le chémoréflexe périphérique réside dans l'intérêt de mettre au point un test pharmacologique permettant d'évaluer cet arc réflexe dans diverses autres situations morbides fréquemment rencontrées en réanimation vétérinaire (choc hypovolémique, sepsis, traumatisme crânien, diabète acido-cétosique, ...).

L'objectif de cette étude préliminaire est donc de préciser, chez le chien adulte vigile, un possible protocole d'exploration clinique des chémoréflexes au moyen du doxapram. Pour cela, ce travail vise à comparer, sur des chiens sains dolichocéphales, les effets de 2 doses de doxapram : une dose faible qui n'activerait que le chémoréflexe périphérique et la dose AMM plus élevée, qui agirait à la fois sur le chémoréflexe périphérique et le chémoréflexe central.

Pour des raisons pratiques et pour établir un protocole d'évaluation facilement accessible et sensible en pratique vétérinaire courante, cette étude préliminaire s'appuie sur l'évaluation de paramètres cliniques acquis par des méthodes peu ou pas invasives.

PARTIE B – APPROCHE EXPERIMENTALE

I- MATERIELS ET METHODES

I-1 Sujets d'étude

Les chiens inclus dans cette étude préliminaire ont été recrutés parmi les chiens d'étudiants de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse. N'ont été inclus que de jeunes chiens dolicocephales présentant un examen clinique d'inclusion dans les valeurs usuelles de l'espèce. Pour des raisons pratiques, des chiens mâles ou femelles, pesant plus de 10 kg et suffisamment calmes pour supporter le décubitus latéral pendant 15 min, ont été sélectionnés.

I-2 Etablissement du protocole d'étude

Le choix des doses test de doxapram a été établi en accord avec la littérature disponible (Hirsh et al., 1974; Funderburk et al., 1966; Kato et al., 1964; Polak et al., 1964; Mitchell et al., 1975). La littérature rapporte chez le chien des effets respiratoires à partir de 0.0125 mg/kg et signale qu'en dessous de 0.5 mg/kg seul le chémoréflexe périphérique semble activé. Ainsi, pour cette étude préliminaire la faible dose test a été établie à 0.02 mg/kg IV et vise à ne stimuler que le chémorécepteur périphérique. Pour des raisons évidentes, dans le cadre d'une étude pilote à cette étude préliminaire l'efficacité clinique de cette faible dose a été vérifiée sur 3 chiens sains, non anesthésiés, non sédatisés, non tranquillisés.

La dose forte capable de stimuler conjointement les chémorécepteurs périphériques et centraux a été établie en accord avec l'AMM du doxapram et la littérature (Soma et al., 1967; Bleul et al., 2010; Bleul et al., 2012). Une dose forte fixée à 2 mg/kg IV a été testée et comparée à la dose faible préalablement définie.

Les paramètres d'évaluation retenus sont en adéquation avec la littérature consacrée aux effets cardio-respiratoires du doxapram (Soma et al., 1967; Hirsh et al., 1974; Kearney et al., 2010; Wilkinson et al., 2010; Bleul et al., 2010; Bleul et al., 2012; Sandhu et al., 2013). Ainsi, la fréquence respiratoire (FR), la fréquence cardiaque (FC), l'électrocardiogramme (ECG), les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne (PAS, PAD et PAM) et les gaz sanguins (PaO_2 , PaCO_2 , pH) ont été mesurés avant et après l'administration intraveineuse de doxapram (administration sécurisée au moyen d'un cathéter périphérique placé sur la veine céphalique).

Les intervalles de mesure ont été établis conformément à la cinétique d'effet du doxapram (Soma et al., 1967; Bleul et al., 2010; Bleul et al., 2012). Les mesures de FR, FC, ECG et de pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne ont été réalisées avant et 1 min, 2 min, 3 min, 5 min, 10 min, 15 min après l'injection. Ces mesures ont été réalisées sur 15 s.

L'approche gazométrique des effets du doxapram a été réalisée par des prises de sang artériel effectuées avant et entre 3 et 5 min post-injection. Le choix de ce moment a été établi conformément à l'acmé des effets décrits dans la littérature et rappelés plus haut.

I-3 Séquences expérimentales

Essai pilote

Afin de vérifier l'existence d'effets imputables à la faible dose de doxapram choisie, un essai pilote a été réalisé sur 3 chiens à la dose de 0.02 mg/kg IV. Les mesures réalisées ont concerné les pressions artérielles, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et l'ECG.

Les 3 chiens inclus dans cet essai sont:

- WOODY, croisé Labrador, mâle de 4 ans, 20 kg
- GABY, Berger Allemand, femelle de 1 an, 35 kg
- VENUS, Berger Australien, femelle de 9 ans, 25 kg

La séquence expérimentale de ce pilote a suivi et validé la séquence expérimentale de l'essai pivot préliminaire.

Essai pivot préliminaire (figure 31)

A la réception de l'animal, un cathéter adapté à la taille du chien (20 ou 22G) est placé dans la veine céphalique. Une période de repos et de calme d'au moins 10 minutes est respectée afin d'acquiescer une phase de stabilité clinique. La présence du propriétaire ou de personnes connues par l'animal a été favorisée au cours des expérimentations.

L'animal est placé en décubitus latéral et connecté aux différents appareils de mesure (PETMAP, ECG Fukuda). Une première série de mesures est alors effectuée, et une ponction artérielle réalisée pour collecter des valeurs de référence à T0. Conformément à un tableau de randomisation, une dose de doxapram est administrée (DOPRAM V[®], 20 mg/mL) dès la fin de la collecte des valeurs T0. Chaque chien reçoit l'une des deux doses dans un ordre aléatoire et non connu des personnes qui réalisent les mesures. Une série de mesures est alors initiée pendant 15 minutes :

- FR, FC, ECG à 1 min, 2 min, 3 min, 5 min, 10 min, 15 min sur un intervalle de 15 s
- pressions artérielles à 1 min, 2 min, 3 min, 5 min, 10 min, 15 min
- gaz sanguins sur prélèvement artériel collectés entre 3 et 5 min post-injection.

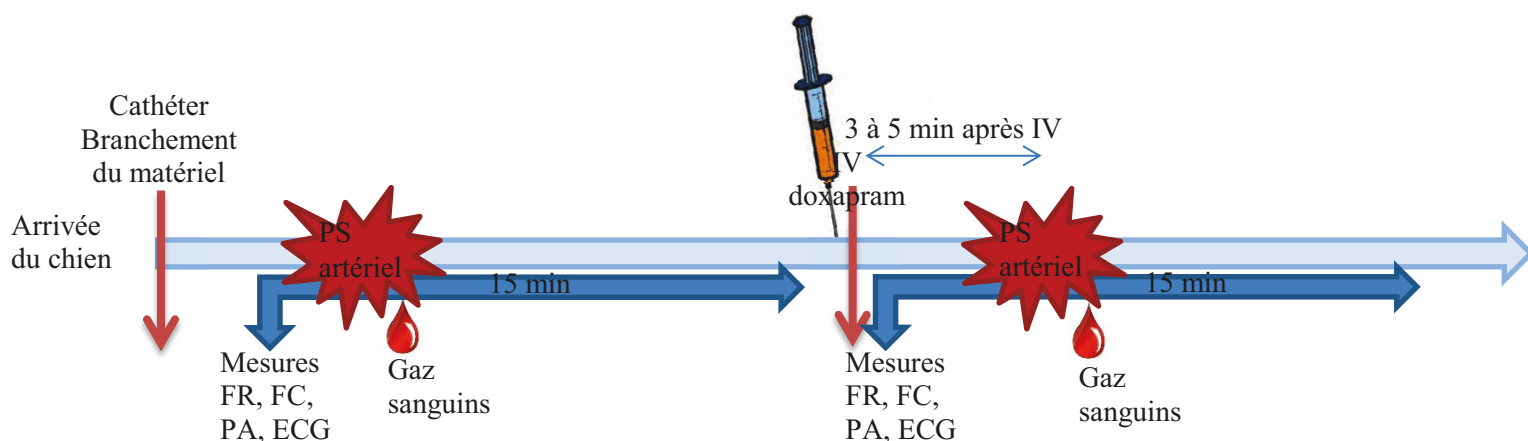


Figure 31 : résumé de la séquence expérimentale

Les prélèvements artériels ont été réalisés de façon anaérobie, à l'artère fémorale au moyen d'une aiguille de 25G montée sur une seringue de 1 mL préhéparinée. Le sang a été sans délai analysé au moyen d'un analyseur portatif EPOC et ses plaquettes à usage unique.

Les mesures de pression artérielle ont été réalisées à l'aide d'un PETMAP et d'un brassard adapté à la taille de l'animal (largeur de 4.5 à 5.5 cm).

L'ECG papier a été enregistré au moyen d'un appareil portatif de la marque Fukuda CARDIMAX.

Les mesures de FR et de FC ont été réalisées cliniquement respectivement à vue et à l'oreille (stéthoscope).

Les 4 chiens inclus dans cet essai pivot préliminaire sont:

- JAVA, croisé Labrador, femelle de 7 mois, 20 kg
- WOODY, croisé Labrador, mâle de 4 ans, 20 kg
- JUMPY, croisé Border, femelle de 8 mois, 15.8 kg
- TICHO, croisé Border, mâle de 9 mois, 17 kg

Après une période de « wash-out » d'au moins 48h et correspondant à plus de 7 fois la demi-vie d'élimination connue du doxapram chez l'homme, une deuxième séquence expérimentale a été réalisée avec la dose non encore testée de doxapram.

II- RESULTATS

II-1 Essai pilote : effets d'une dose faible de doxapram chez le chien vigile

Les résultats de cet essai (0.02 mg/kg IV de doxapram) sont résumés dans la figure 32.

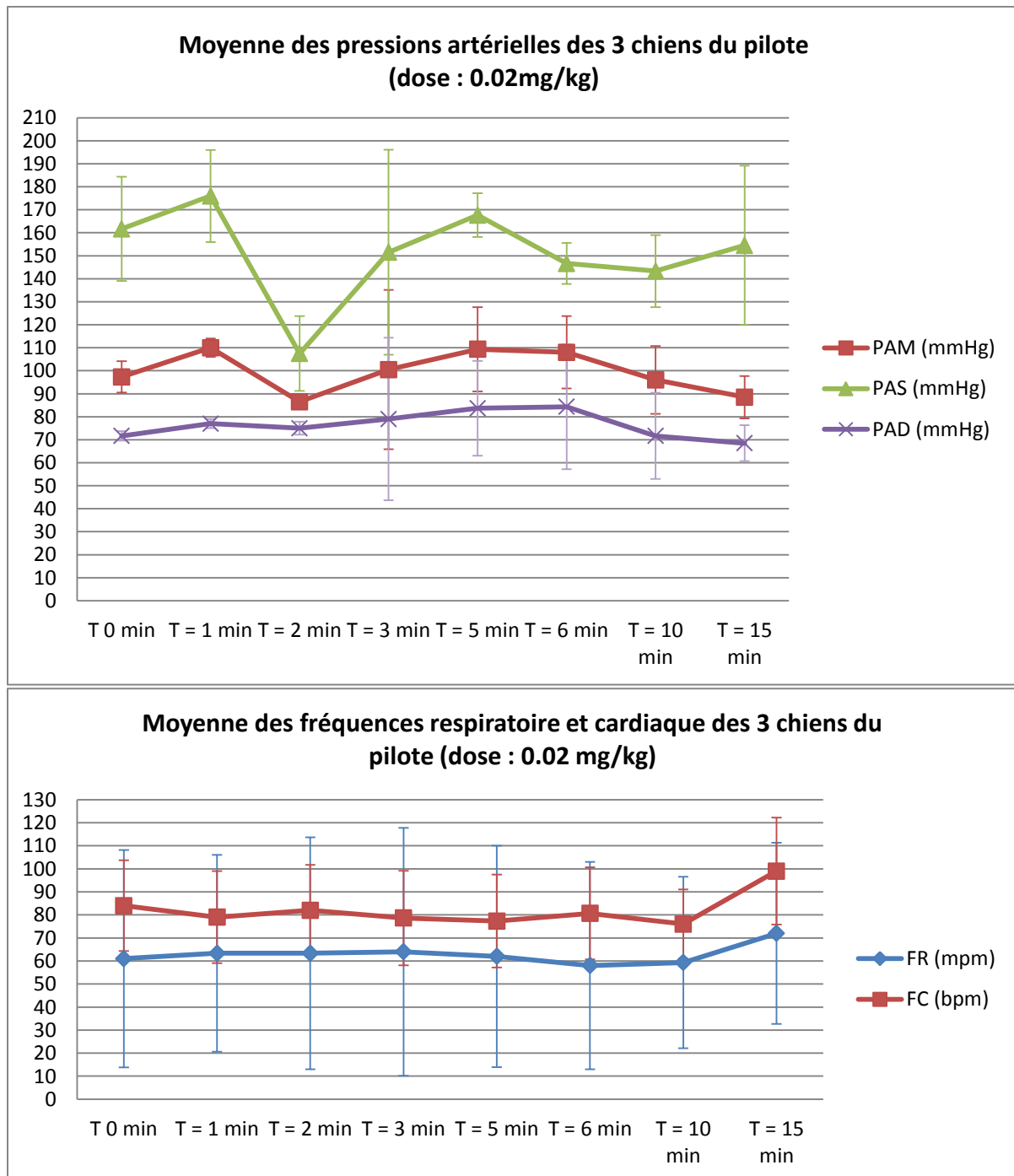


Figure 32 : moyenne des fréquences et pressions artérielles des 3 chiens du pilote (dose : 0.02mg/kg)

Ainsi, une augmentation rapide de la PAS (de 160 à 180 mmHg) et de la PAM est observée dans la minute qui suit l'administration de 0.02 mg/kg de doxapram. Par la suite, possiblement liée à un artéfact de mesure et/ou à une absence de mesure (sur 1 chien), une diminution de la PAS et conjointement de la PAM est constatée. Les autres paramètres étudiés ne montrent pas de modifications significatives au plan clinique (FR et FC stables, PAD comprise entre 70 et 85 mmHg). Aucune modification du tracé ECG n'a été constatée au cours de cet essai pilote.

Il apparait donc que la faible dose de doxapram s'accompagne d'effets essentiellement hémodynamiques sans modification a priori significative de la fréquence respiratoire.

II-2 Essai pivot préliminaire : effets comparés de 2 doses distinctes de doxapram administrées en intraveineux sous forme de bolus

Les effets comparés de 2 doses distinctes de doxapram obtenus sur 4 chiens sains, non anesthésiés, sont illustrés dans les figures 34, 35 et 36.

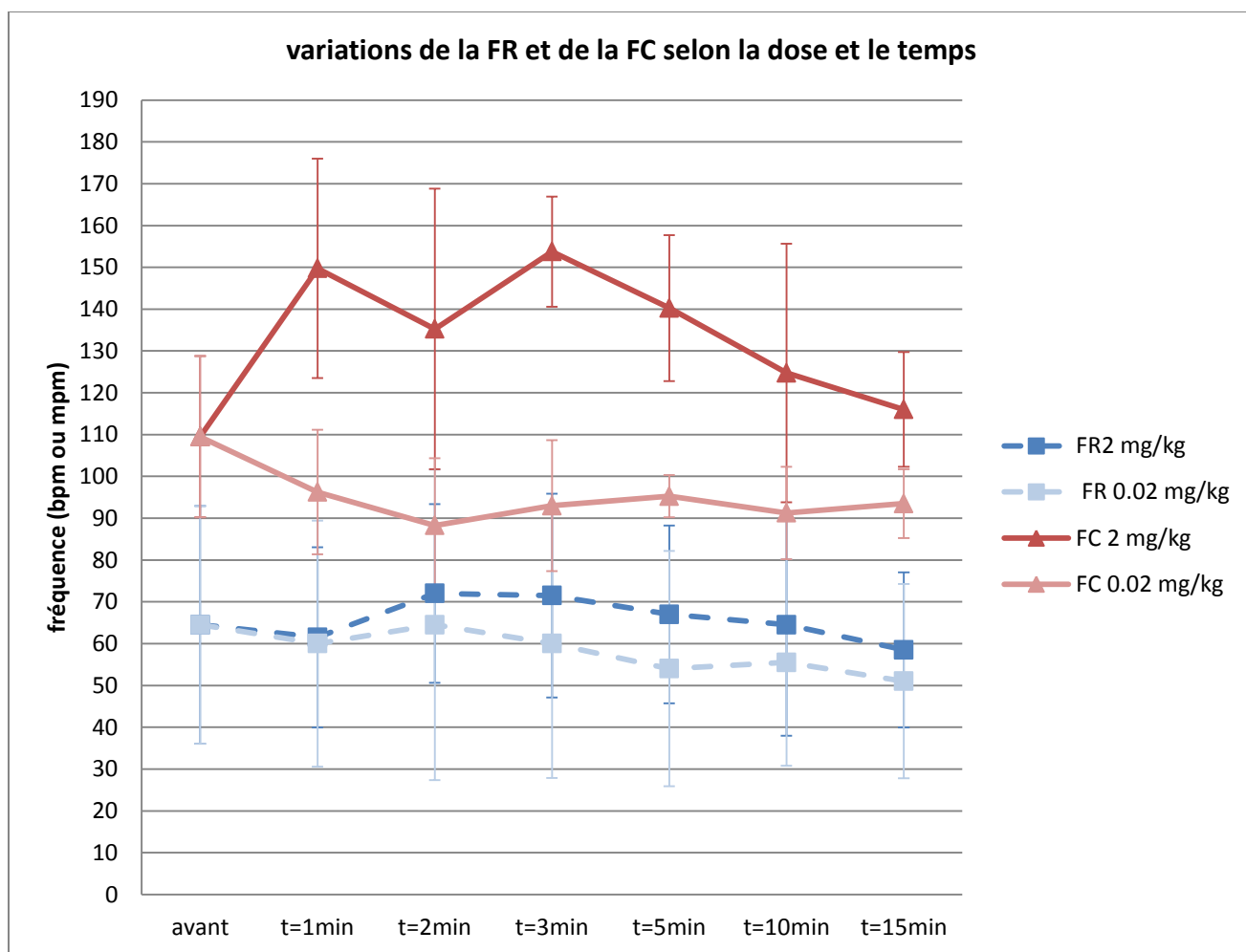


Figure 33 : variations au cours du temps des valeurs de FR et de FC enregistrées sur 4 chiens recevant respectivement 2 doses de doxapram (0.02 mg/kg et 2 mg/kg) après une période de « wash-out » d'au moins 48h. Chaque point représente la valeur moyenne (n=4).

A la dose de 0.02 mg/kg, le doxapram semble à l'origine d'une diminution durable de la fréquence cardiaque basale des chiens (FC). A l'inverse, la dose de 2 mg/kg augmente rapidement (dans la minute) la fréquence cardiaque des chiens (de 110 à 150 bpm). Chez le chien sain vigile la tachycardie induite par 2 mg/kg s'estompe après 10 à 15 min.

L'effet ventilatoire de ces 2 doses de doxapram n'apparaît pas très différent. Cliniquement, à la dose de 2 mg/kg, la FR augmente dans les secondes qui suivent l'injection de doxapram puis se normalise dans la minute. Il est à souligner que l'amplitude respiratoire augmentée dans les secondes qui suivent l'injection reste cliniquement accrue pendant plusieurs minutes. De même, à 2 mg/kg, le doxapram est à l'origine d'une hypersalivation, de mâchonnements et d'une agitation assez durables (plusieurs minutes).

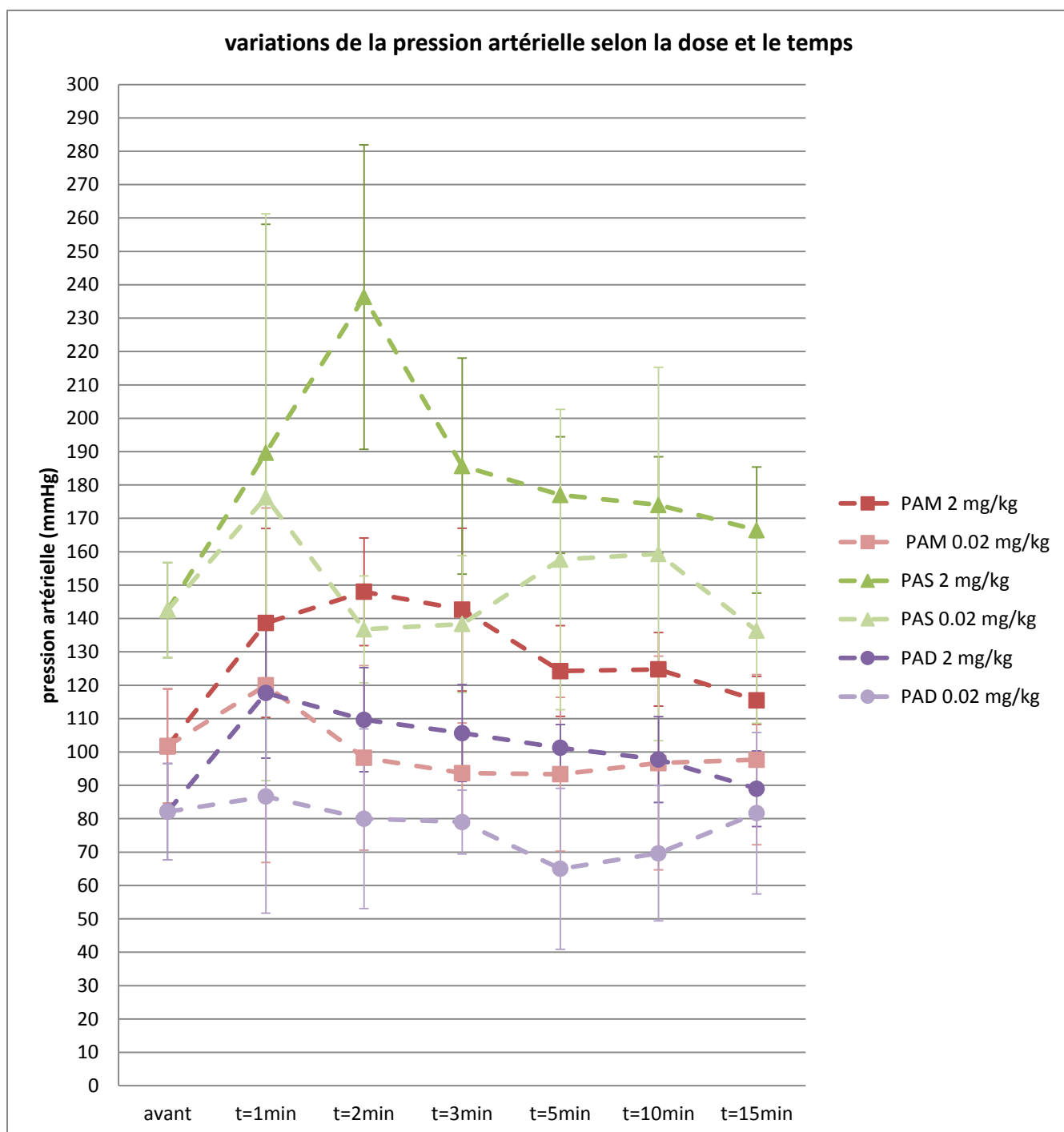


Figure 34 : variations au cours du temps des valeurs de pression artérielle systolique (triangle), diastolique (rond) et moyenne (carrée) enregistrées sur 4 chiens recevant respectivement 2 doses de doxapram (0.02 mg/kg et 2 mg/kg) après une période de « wash-out » d'au moins 48h. Chaque point représente la valeur moyenne (n=4).

Les deux doses distinctes de doxapram induisent des profils hémodynamiques assez différents. Ainsi, si la dose de 0,02 mg/kg n'entraîne que peu ou pas d'effet hémodynamique au-delà de 2 minutes, la dose de 2 mg/kg s'accompagne d'une nette tendance hypertensive pendant plus de 10 minutes. Si l'augmentation de la PAS (de 140 à 240 mmHg : +100 mmHg) traduit possiblement une stimulation de la contractilité cardiaque, la majoration de la PAD

uniquement induite par la dose forte de doxapram traduit l'existence d'une majoration des résistances vasculaires systémiques. L'observation d'un effet pressif systolo-diastolique pourrait trouver son explication notamment dans une activation intense de l'activité sympathique du système nerveux autonome.

L'approche gazométrique réalisée chez les 4 chiens inclus dans cet essai (figure 36), confirme les observations cliniques réalisées. Ainsi, seule la dose de 2 mg/kg de doxapram semble à l'origine d'une majoration effective de la ventilation qui se traduit par une diminution sensible de la PaCO₂ (de 35,9±2,2 à 28,1±3,8 mmHg) et des paramètres sanguins associés (diminution des bicarbonates, augmentation du pH).

Parallèlement, concernant les paramètres décrivant l'oxygénation sanguine, il apparaît que la dose de 2 mg/kg est susceptible de majorer la PaO₂ (de 94,8±3,3 à 107,1±7 mmHg) témoignant de la quantité d'oxygène dissoute dans le sang. Durant la phase expérimentale, la fraction inspirée étant restée stable à 21%, cette observation pourrait supporter l'idée qu'une dose élevée de doxapram puisse significativement optimiser l'hématose d'un chien sain, non anesthésié.

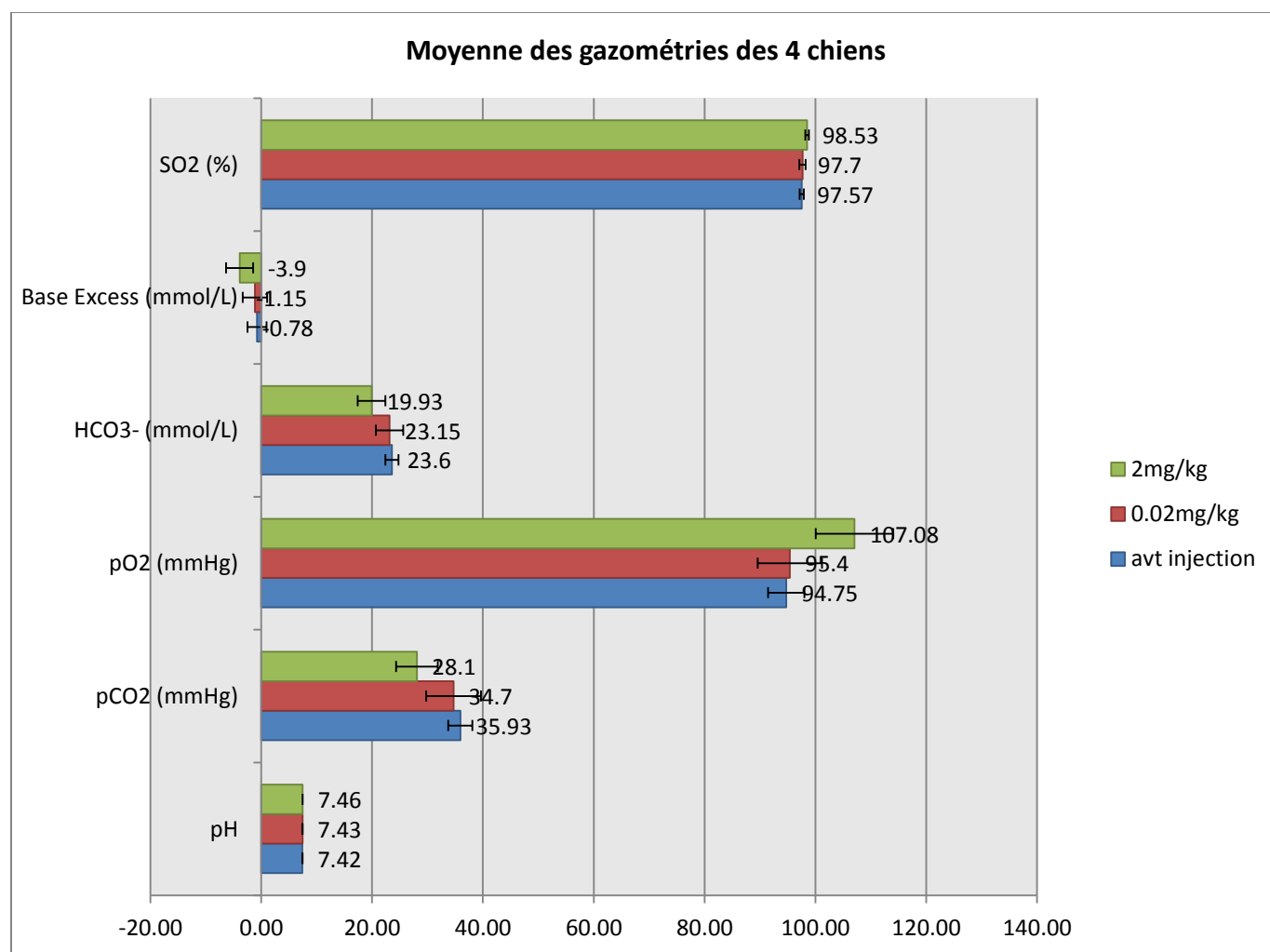


Figure 35 : moyenne des gazométries artérielles des 4 chiens à 0.02 mg/kg et 2 mg/kg de doxapram

III- DISCUSSION

Si cette étude très préliminaire témoigne d'effets cardio-respiratoires distincts entre les deux doses de doxapram testées, ainsi que de la faisabilité de ce schéma expérimental, il apparaît néanmoins délicat de tirer des résultats observés des enseignements mécanistiques plus larges.

Il reste cependant possible de comparer ces données préliminaires avec les données publiées par d'autres études réalisées très largement chez des animaux anesthésiés.

Mitchell (Mitchell et al., 1975) montre que l'activation du chémoréflexe intervient dans les secondes qui suivent l'administration de doxapram avec un pic d'activité dans la minute. Ces données publiées confirment le profil ventilatoire que nous avons observé notamment à la dose AMM de 2 mg/kg (augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire associée à une réduction de la capnie sanguine). Hirsh (Hirsch et al., 1975) a montré qu'une augmentation de 150% de la ventilation, par une augmentation conjointe de la FR et du volume courant est observée dans la minute qui suit l'injection de doxapram à la dose de 0.25mg/kg chez des chats anesthésiés. Dans notre approche préliminaire réalisée chez des chiens adultes vigiles, même si une tendance à l'hypocapnie est observée par gazométrie, il semble que la fréquence respiratoire ne soit pas modifiée de façon cliniquement perceptible. Si le recours à des contextes expérimentaux distincts peut en partie expliquer cette différence, le faible nombre d'animaux inclus dans cette étude préliminaire constitue par son biais de sensibilité une limite majeure de nos observations.

Plus intéressant, nos résultats suggèrent que la dose 0.02 mg/kg puisse au moins partiellement activer le chémoréflexe périphérique comme en témoigne l'évolution conjointe de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (poussée hypertensive et bradycardie). Ces observations sont en accord avec celles publiées par Mitchell (Mitchell et al., 1975) qui n'avait pas non plus identifié d'augmentation de la FC à 1 mg/kg de doxapram. Il semble donc possible que la dose de 0,02 mg/kg IV puisse permettre chez le chien vigile de stimuler sélectivement le chémoréflexe périphérique. Néanmoins, il est important de souligner que les profils de réponse au doxapram faible dose se superposent à ce qui est connu par ailleurs comme lié à une désactivation du baroréflexe haute pression. Bien que ce travail préliminaire ne puisse en aucun cas permettre de différencier les réponses de ces 2 arcs réflexes dont les zones sensibles ont en commun le glomus carotidien, il importe de souligner que les futures études devront tenir compte de cette possible interférence mécanistique tant périphérique que centrale.

Si, sur un effectif plus large de chiens sains vigiles, la dose de 0,02 mg/kg de doxapram se révèle à l'origine d'une réponse clinique trop ténue, trop courte ou ambiguë, il sera alors possible à terme d'évaluer une dose faible de 0.2 mg/kg. Cette dose de 0.2mg/kg de doxapram mime en effet une hypoxie de 42mmHg environ (Mitchell et al., 1975), et ne semble activer que le chémoréflexe périphérique.

Les effets observés à la suite d'une administration de 2 mg/kg de doxapram apparaissent plus clairs et sensibles. La tachycardie, la légère tachypnée avec une majoration du volume minute comme en témoigne l'hypocapnie, et l'hypertension artérielle systolo-diastolique peuvent

témoigner d'une réponse physiologique faisant intervenir à la fois le chémoréflexe périphérique et le chémoréflexe central.

En résumé, il apparaît qu'à 2 mg/kg les effets cardio-respiratoires du doxapram sont évidents : augmentation importante de la PAS et de la FC, augmentation légère de la FR, augmentation de l'amplitude respiratoire, alcalose respiratoire et augmentation de la PO₂. Ces effets se mettent rapidement en place et persistent peu (<10 min). Ils correspondent aux effets cliniques attendus à la suite d'une activation du chémoréflexe périphérique, mais aussi du chémoréflexe central. A 0.02mg/kg, les effets sont plus discrets et moins sensibles et pourraient résulter de l'activation du seul chémoréflexe périphérique.

Cependant, la vérification de ces premières observations sur un effectif plus large de chiens sains, non anesthésiés, apparaît comme une nécessité avant d'envisager de comparer les réponses au doxapram de chiens brachycéphales à celles de chiens dolichocéphales.

L'intérêt de cette comparaison est d'éprouver l'hypothèse que les brachycéphales sont précocement en situation d'hypoxie chronique. L'exposition à l'hypoxie chronique induit une adaptation de la réponse ventilatoire avec une plasticité, entre autres, des chémorécepteurs périphériques (Powell et al., 1998). Il a été montré que des changements interviennent aussi bien au niveau histologique (hypertrophie des cellules glomérulaires au dépend des cellules sustentaculaires) qu'au niveau moléculaire (canaux ioniques, jonctions gap, neurotransmetteurs, neuromodulateurs) (Powell et al., 2007). La réponse ventilatoire réflexe s'en trouve significativement augmentée (Weil et al., 2011). La sensibilité accrue du corps carotidien se manifeste par une réponse ventilatoire augmentée au doxapram (Hanson et al., 1998). Pour rappel, le doxapram mime une hypoxie aiguë équivalente à une PO₂ autour de 40mmHg, et d'autant plus basse que la dose est forte (Mitchell et al., 1975). Mais lors d'hypoxie sévère (<40mmHg) la réponse du chémoréflexe périphérique est atténuée par d'autres réflexes (Nishino et al., 1982). On comprend alors l'intérêt d'utiliser de faibles doses de doxapram pour étudier la réponse ventilatoire du chémoréflexe périphérique.

Il a cependant également été montré qu'une exposition très longue à l'hypoxie (plusieurs années) pouvait masquer cette adaptation ventilatoire à l'hypoxie, car d'autres adaptations se mettent en place (Weil et al., 1971). Cette remarque souligne l'intérêt d'une évaluation précoce des conséquences d'une hypoxie. Une telle évaluation pourrait à terme permettre aussi d'attester de la pertinence thérapeutique d'une correction chirurgicale du syndrome brachycéphale dès le plus jeune âge.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude préliminaire donne une idée préliminaire des effets distincts de 2 doses de doxapram, cliniquement et temporellement, sur des chiens sains vigiles. Les doses choisies, l'une faible (0,02 mg/kg) et l'autre forte (2 mg/kg), permettent de définir un cadre pour un travail ultérieur visant à préciser plus avant ces effets différentiels permettant de distinguer les réponses physiologiques induites respectivement par les chémoréflexes périphérique et central chez le chien sain vigile.

Néanmoins, l'ensemble de ces observations mérite dans un travail ultérieur plus abouti de confirmer ces premières observations, avant d'envisager de recourir à un test au doxapram pour évaluer chez le chien la fonctionnalité des chémoréflexes en situation pathologique.

Bibliographie

ANDERSON-BECK, R., WILSON, L., BRAZIER, S., HUGHES, I. E. et PEERS, C., 1995. Doxapram stimulates dopamine release from the intact rat carotid body in vitro. *Neuroscience Letters*. février 1995. Vol. 187, n° 1, pp. 25-28.

BLEUL, U., BIRCHER, B., JUD, R.S. et KUTTER, A.P.N., 2010. Respiratory and cardiovascular effects of doxapram and theophylline for the treatment of asphyxia in neonatal calves. *Theriogenology*. mars 2010. Vol. 73, n° 5, pp. 612-619.

BLEUL, U. et BYLANG, T., 2012. Effects of doxapram, prethcamide and lobeline on spirometric, blood gas and acid-base variables in healthy new-born calves. *The Veterinary Journal*. novembre 2012. Vol. 194, n° 2, pp. 240-246.

BRUCE, R B, PITTS, J E, PINCHBECK, F et NEWMAN, J, 1965. EXCRETION, DISTRIBUTION, AND METABOLISM OF DOXAPRAM HYDROCHLORIDE. *Journal of medicinal chemistry*. mars 1965. Vol. 8, pp. 157-164.

BUCKLER, Keith J, 1999. Background leak K⁺-currents and oxygen sensing in carotid body type 1 cells. *Respiration Physiology*. avril 1999. Vol. 115, n° 2, pp. 179-187.

BUCKLER, Keith J., 2007. TASK-like potassium channels and oxygen sensing in the carotid body. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. juillet 2007. Vol. 157, n° 1, pp. 55-64.

CLEMENTS, J. A., ROBSON, R. H. et PRESCOTT, L. F., 1979. The disposition of intravenous doxapram in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1 novembre 1979. Vol. 16, n° 6, pp. 411-416.

COTTEN, Joseph F, KESHAVAPRASAD, Bharat, LASTER, Michael J, EGER, Edmond I, 2nd et YOST, C Spencer, 2006. The ventilatory stimulant doxapram inhibits TASK tandem pore (K2P) potassium channel function but does not affect minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesthesia and analgesia*. mars 2006. Vol. 102, n° 3, pp. 779-785.

DE VILLIERS, G. S., WALELE, A., VAN DER MERWE, P-L. et KALIS, N. N., 1998. Second-degree atrioventricular heart block after doxapram administration. *The Journal of Pediatrics*. juillet 1998. Vol. 133, n° 1, pp. 149-150.

DESPAS, Fabien, XHAËT, Olivier, SENARD, Jean-Michel, VERWAERDE, Patrick, JOURDAN, Géraldine, CURNIER, Daniel, GALINIER, Michel et PATHAK, Atul, 2006. Chémoréflexes : de la physiologie à leur application pratique. *MT Cardio*. 1 mai 2006. Vol. 2, n° 3, pp. 321-327.

DONNELLY, David F, 1999. K⁺ currents of glomus cells and chemosensory functions of carotid body. *Respiration Physiology*. avril 1999. Vol. 115, n° 2, pp. 151-160.

DONNELLY, David F., 2000. Developmental aspects of oxygen sensing by the carotid body. *Journal of Applied Physiology*. 1 juin 2000. Vol. 88, n° 6, pp. 2296-2301.

DUCHEN, M R et BISCOE, T J, 1992. Relative mitochondrial membrane potential and [Ca²⁺]_i in type I cells isolated from the rabbit carotid body. *The Journal of Physiology*. mai 1992. Vol. 450, n° 1, pp. 33-61.

- EYZAGUIRRE, Carlos, 2005. Chemical and electric transmission in the carotid body chemoreceptor complex. *Biological Research*. janvier 2005. Vol. 38, n° 4, pp. 341-345.
- FITZGERALD, Robert S, 2000. Oxygen and carotid body chemotransduction: the cholinergic hypothesis — a brief history and new evaluation. *Respiration Physiology*. avril 2000. Vol. 120, n° 2, pp. 89-104.
- FORSTER, H. V., DEMPSEY, J. A., VIDRUK, E. et DO PICO, G., 1974. Evidence of altered regulation of ventilation during exposure to hypoxia. *Respiration Physiology*. juin 1974. Vol. 20, n° 3, pp. 379-392.
- FULLER, D. D., BACH, K. B., BAKER, T. L., KINKEAD, R. et MITCHELL, G. S., 2000. Long term facilitation of phrenic motor output. *Respiration Physiology*. juillet 2000. Vol. 121, n° 2-3, pp. 135-146.
- FUNDERBURK, William H., OLIVER, Katharine L. et WARD, John W., 1966. Electrophysiologic Analysis of the Site of Action of Doxapram Hydrochloride. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1 mars 1966. Vol. 151, n° 3, pp. 360-368.
- GONZALEZ, C, ALMARAZ, L, OBESO, A et RIGUAL, R, 1994. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiological reviews*. octobre 1994. Vol. 74, n° 4, pp. 829-898.
- GUYTON, A. et HALL, J., 2005. *Textbook of medical physiology, eleventh edition*. Saunders Book Company.
- GUYTON, Arthur C., 1996. *Précis de physiologie médicale*. Piccin.
- HANSON, M. A., 1998. Role of Chemoreceptors in Effects of Chronic Hypoxia. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. mars 1998. Vol. 119, n° 3, pp. 695-703.
- HAYASHI, F., COLES, S. K., BACH, K. B., MITCHELL, G. S. et MCCRIMMON, D. R., 1993. Time-dependent phrenic nerve responses to carotid afferent activation: intact vs. decerebellate rats. *The American Journal of Physiology*. octobre 1993. Vol. 265, n° 4 Pt 2, pp. R811-819.
- HAYES, H. M. et SASS, B., 1988. Chemoreceptor Neoplasia: A Study of the Epidemiological Features of 357 Canine Cases. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. février 1988. Vol. 35, n° 1-10, pp. 401-408. DOI 10.1111/j.1439-0442.1988.tb00052.x.
- HIRSH, Kenneth et WANG, S. C., 1974. SELECTIVE RESPIRATORY STIMULATING ACTION OF DOXAPRAM COMPARED TO PENTYLENETETRAZOL. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1 avril 1974. Vol. 189, n° 1, pp. 1-11.
- HLASTALA, Michael P. et BERGER, Albert J., 2001. *Physiology of Respiration*. Oxford University Press.
- HOAREAU, G.I. , JOURDAN, G., MELLAEMA, M. et VERWAERDE, P., 2012. Evaluation of Arterial Blood Gases and Arterial Blood Pressures in Brachycephalic Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 juillet 2012. Vol. 26, n°4, pp.897-904.
- HUFFINGTON, P. et CRAYTHORNE, N. W., 1966. Effect of doxapram on heart rhythm during anesthesia in dog and man. *Anesthesia and Analgesia*. octobre 1966. Vol. 45, n° 5, pp. 558-563.

- KATO, Hitoshi et BUCKLEY, Joseph P., 1964. Possible Sites of Action of the Respiratory Stimulant Effect of Doxapram Hydrochloride. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1 mai 1964. Vol. 144, n° 2, pp. 260-264.
- KEARNEY, Kenneth, METEA, Monica, GLEASON, Teresa, EDWARDS, Timothy et ATTERSON, Philip, 2010. Evaluation of respiratory function in freely moving Beagle dogs using implanted impedance technology. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. septembre 2010. Vol. 62, n° 2, pp. 119-126.
- LAHIRI, S., ROY, A., BABY, S. M., HOSHI, T., SEMENZA, G. L. et PRABHAKAR, N. R., 2006. Oxygen sensing in the body. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. juillet 2006. Vol. 91, n° 3, pp. 249-286.
- LESSKE, J., FLETCHER, E. C., BAO, G. et UNGER, T., 1997. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *Journal of Hypertension*. décembre 1997. Vol. 15, n° 12 Pt 2, pp. 1593-1603.
- MILLER, Carrie Jean, MCKIERNAN, Brendan C., PACE, Jennifer et FETTMAN, Martin J., 2002. The Effects of Doxapram Hydrochloride (Dopram-V) on Laryngeal Function in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1 septembre 2002. Vol. 16, n° 5, pp. 524-528.
- MILLHORN, D. E., ELDRIDGE, F. L. et WALDROP, T. G., 1980. Prolonged stimulation of respiration by a new central neural mechanism. *Respiration Physiology*. juillet 1980. Vol. 41, n° 1, pp. 87-103.
- MITCHELL, Ra et HERBERT, Da, 1975. Potencies of doxapram and hypoxia in stimulating carotid-body chemoreceptors and ventilation in anesthetized cats. *Anesthesiology*. mai 1975. Vol. 42, n° 5, pp. 559-566.
- NISHINO, T, MOKASHI, A et LAHIRI, S, 1982. Stimulation of carotid chemoreceptors and ventilation by doxapram in the cat. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. mai 1982. Vol. 52, n° 5, pp. 1261-1265.
- PEERS, C., 1991. Effects of doxapram on ionic currents recorded in isolated type I cells of the neonatal rat carotid body. *Brain Research*. décembre 1991. Vol. 568, n° 1-2, pp. 116-122.
- PEERS, Chris, WYATT, Christopher N. et EVANS, A. Mark, 2010. Mechanisms for acute oxygen sensing in the carotid body. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. décembre 2010. Vol. 174, n° 3, pp. 292-298.
- PENG, Ying-Jie, OVERHOLT, Jeffrey L., KLINE, David, KUMAR, Ganesh K. et PRABHAKAR, Nanduri R., 2003. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 19 août 2003. Vol. 100, n° 17, pp. 10073-10078.
- POLAK, Alexander et PLUM, Fred, 1964. Comparison of New Analeptics in Barbiturate-Poisoned Animals. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1 juillet 1964. Vol. 145, n° 1, pp. 27-33.
- POWELL, F. L, MILSOM, W. K et MITCHELL, G. S, 1998. Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respiration Physiology*. mai 1998. Vol. 112, n° 2, pp. 123-134.

- POWELL, Frank L., 2007. The influence of chronic hypoxia upon chemoreception. *Respiratory physiology & neurobiology*. 1 juillet 2007. Vol. 157, n° 1, pp. 154-161.
- ROBSON, Rh et PRESCOTT, Lf, 1979. A pharmacokinetic study of doxapram in patients and volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1 janvier 1979. Vol. 7, n° 1, pp. 81-87.
- SANDHU, M. S., LEE, K. Z., GONZALEZ-ROTHI, E. J. et FULLER, D. D., 2013. Repeated intravenous doxapram induces phrenic motor facilitation. *Experimental neurology*. 2013. Vol. 250, pp. 108-115.
- SCOTT, R. M., WHITWAM, J. G. et CHAKRABARTI, M. K., 1977. Evidence of a Role for the Peripheral Chemoreceptors in the Ventilatory Response to Doxapram in Man. *British Journal of Anaesthesia*. 1 mars 1977. Vol. 49, n° 3, pp. 227-231.
- SMITH, J. C., ABDALA, A. P. L., KOIZUMI, H., RYBAK, I. A. et PATON, J. F. R., 2007. Spatial and functional architecture of the mammalian brain stem respiratory network: a hierarchy of three oscillatory mechanisms. *Journal of Neurophysiology*. décembre 2007. Vol. 98, n° 6, pp. 3370-3387.
- SOMA, Lawrence R. et KENNY, Raymond, 1967. Respiratory, cardiovascular, metabolic and electroencephalographic effects of doxapram hydrochloride in the dog. *American Journal of Veterinary Research*. 1967. Vol. 28, n° 12, pp. 191-198.
- STEPHEN, C. R. et TALTON, I., 1964. Investigation of Doxapram as a postanesthetic respiratory stimulant. *Anesthesia & Analgesia*. décembre 1964. Vol. 43, n° 6, pp. 628-640.
- STEPHEN, C. R. et TALTON, I., 1966. Effects of DOXAPRAM ON THE ELECTROCARDIOGRAM during anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. décembre 1966. Vol. 45, n° 6, pp. 783-789.
- SUN, S. Y., WANG, W., ZUCKER, I. H. et SCHULTZ, H. D., 1999. Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. avril 1999. Vol. 86, n° 4, pp. 1264-1272.
- TAKAHASHI, Toru, OSANAI, Shinobu, NAKANO, Hitoshi, OHSAKI, Yoshinobu et KIKUCHI, Kenjiro, 2005. Doxapram stimulates the carotid body via a different mechanism than hypoxic chemotransduction. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. mai 2005. Vol. 147, n° 1, pp. 1-9.
- TOBIAS, Karen M., JACKSON, Aaron M. et HARVEY, Ralph C., 2004. Effects of doxapram HCl on laryngeal function of normal dogs and dogs with naturally occurring laryngeal paralysis. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2004. Vol. 31, n° 4, pp. 258-263.
- VIGANO, F., FRAGIO, C., GOY-THOLLOT, I., FELIX, N. M. et ROBBEN, J., 2007. *Guide pratique de la médecine d'urgence chez le chien et le chat*. Royal Canin. Paris.
- WARD, John W. et FRANKO, Bernard V., 1962. A new centrally acting agent with marked respiratory stimulating, pressor and awakening effects. 1962. Vol. 21, pp. 325.
- WARD, John W., GILBERT, Donald L., FRANKO, Bernard V., WOODARD, Geoffrey et MANN, Geoffrey T., 1968. Toxicologic studies of doxapram hydrochloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*. septembre 1968. Vol. 13, n° 2, pp. 242-250.
- WEIL, J. V., BYRNE-QUINN, E., SODAL, I. E., FILLEY, G. F. et GROVER, R. F., 1971. Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude. *The Journal of Clinical Investigation*. janvier 1971. Vol. 50, n° 1, pp. 186-195.

WEIL, John V., 2011. Ventilatory Control at High Altitude. In : *Comprehensive Physiology* . John Wiley & Sons, Inc. pp. 703-728.

WILKINSON, Katherine A., HUEY, Kimberly, DINGER, Bruce, HE, Liang, FIDONE, Salvatore et POWELL, Frank L., 2010. Chronic hypoxia increases the gain of the hypoxic ventilatory response by a mechanism in the central nervous system. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. août 2010. Vol. 109, n° 2, pp. 424-430.

WILLIAMS, B. A., 2003. Biophysical properties and metabolic regulation of a TASK-like potassium channel in rat carotid body type 1 cells. *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology*. 22 septembre 2003. Vol. 286, n° 1, pp. 221L-230.

YOST, C. Spencer, 2006. A new look at the respiratory stimulant doxapram. *CNS drug reviews*. 2006. Vol. 12, n° 3-4, pp. 236-249.

ZAPATA, M. et HOFMEISTER, E. H., 2013. Refinement of the dose of doxapram to counteract the sedative effects of acepromazine in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. août 2013. Vol. 54, n° 8, pp. 405-408.

Annexes

Annexe 1 : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

DOPRAM-V INJECTABLE

2. Composition qualitative et quantitative

Un ml contient :

Substance(s) active(s) :

Doxapram (sous forme de chlorhydrate monohydraté)	8,7mg
---	-------

Excipient(s) :

Chlorobutanol hémihydraté.	5,0 g
----------------------------	-------

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

3. Forme pharmaceutique

Solution injectable.

4. Informations cliniques

4.1. Espèces cibles

Bovins, équins, chiens et chats.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les bovins, les équins, les chiens et les chats :

- Stimulation de la respiration et réanimation post-natale.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

4.5. Précautions particulières d'emploi

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Le produit n'est pas un antagoniste des myorelaxants, ni un antagoniste spécifique des narcotiques et anesthésiques.

ii) Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Aucune.

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Non connus.

4.7. Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

L'utilisation du médicament sera fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par le vétérinaire.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Avec les anesthésiques : attendre un minimum de 10 minutes après la fin de l'anesthésie avant d'administrer le produit

Avec les sympathomimétiques : effet synergique.

Avec la xylazine ou les myorelaxants : effet antagoniste.

4.9. Posologie et voie d'administration

Voies d'administration : intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée.

Réanimation post-natale :

La posologie à respecter chez les nouveau-nés est la suivante :

Veaux, poulains :

En moyenne 0,87 mg de doxapram par kg de poids vif, soit 5 ml de solution par animal et par

administration

Chiots :

0,1 à 0,5 ml de solution en fonction de la taille du nouveau-né et de l'intensité de la défaillance respiratoire.

Chatons :

0,1 à 0,2 ml de solution en fonction de l'intensité de la défaillance respiratoire.

Stimulation de la respiration lors de chirurgie :

La posologie est à adapter aux besoins de la situation.

La voie intraveineuse sera préférée pour les interventions d'urgence.

La posologie à respecter pendant et après anesthésie générale et par voie parentérale est la suivante:

Chiens, chats :

0,87 à 8,7 mg de doxapram par kg de poids corporel selon le tableau ci-dessous :

CHIENS - CHATS

Poids de l'animal (en Kg)	Anesthésieaux BARBITURIQUESUtiliser 4,35 à 8,7 mg de Doxapram /Kg de poids corporel	Anesthésie GAZEUSEUtiliser0,87 mg/Kg de poids corporel
5	2,5 à 5 ml	0,5 ml
10	5 à 10 ml	1 ml
15	7,5 à 15 ml	1,5 ml
20	10 à 20 ml	2 ml
30	15 à 30 ml	3 ml
40	20 à 40 ml (200 à 400 mg)	4 ml (40 mg)

Equins, bovins :

0,35 à 0,43 mg de doxapram par kg de poids vif selon le tableau ci-dessous :

EQUINS - BOVINS

Poids de l'animal (en kg)	Anesthésieaux BARBITURIQUESUtiliser 0,43 mg/kg PV	Anesthésie GAZEUSE (halothane - méthoxyflurane) Utiliser 0,35 mg/kg PV
50	2,5 ml	2 ml
100	5 ml	4 ml
250	12,5 ml (125 mg)	10 ml
500	25 ml (250 mg)	20 ml

Recommandations :

La durée et l'intensité de la réponse dépendent de la dose administrée et de l'état de l'animal au moment de l'intervention. L'administration du produit peut être répétée à intervalles de 15 à 20 minutes si nécessaire.

Cependant, ne pas la renouveler tant que l'effet de la première dose n'a pas cessé.

Avant l'administration du produit s'assurer que les voies respiratoires sont dégagées.

4.10. Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Un dosage excessif peut provoquer une hyperventilation capable de conduire à une alcalose respiratoire, une hypertension, de la tachycardie, des spasmes musculaires et une excitation généralisée du système nerveux central.

4.11. Temps d'attente

Bovins, équins :

Viande et abats : 1 jour.

Lait : 24 heures.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : Produits de l'appareil respiratoire, stimulants de la respiration.

Code ATC-vet : QR07AB01.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le doxapram possède la propriété unique de stimuler la respiration à doses considérablement inférieures à celles requises pour provoquer une excitation du cortex cérébral. Chez les animaux non anesthésiés, la dose capable de provoquer les convulsions est 70 à 75 fois celle nécessaire pour obtenir une stimulation respiratoire. Ceci explique l'absence de réactions violentes après son administration alors que son action eupnéique se manifeste fortement.

Chez les sujets anesthésiés, en plus de son action stimulante de la respiration, le doxapram provoque un raccourcissement du temps de réveil.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

La distribution du doxapram se fait dans tout l'organisme mais les concentrations les plus élevées sont observées dans la graisse, le foie, le pancréas et les glandes surrénales. Le tissu nerveux, le liquide céphalo-rachidien et les muscles en contiennent peu. L'élimination se fait par les voies biliaire, urinaire et fécale.

6. Informations pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Chlorobutanol hémihydraté

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités majeures

Ne pas mélanger avec des solutions alcalines (incompatibilité physico-chimique).

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon verre coloré type II

Bouchon chlorobutyle

Capsule aluminium

6.6. Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

VETOQUINOL

MAGNY VERNIS

70200 LURE

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/1080054 2/1992

Boîte de 1 flacon de 20 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

30/06/1992 - 29/05/2012

10. Date de mise à jour du texte

12/06/2012

Annexe 2 : valeurs usuelles

	Valeurs usuelles CN sang artériel
Gazométrie	
pH	7,35-7,45
pCO ₂ (mmHg)	35-45
pO ₂ (mmHg)	80-100
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	22-28
Base Excess (mmol/L)	
SO ₂ (%)	91-100


Annexe 3 : feuille de suivi

	code seringue	pvt artériel à	PaO ₂	PaCO ₂	pH		FR	PAM	PAS	PAD	FC	ECG
essai 1		avant				avant						
						t=1min						
						t=2min						
		t=				t=3min						
						t=5min						
						t=10min						
						t=15min						
	code seringue	pvt artériel à	PaO ₂	PaCO ₂	pH		FR	PAM	PAS	PAD	FC	ECG
essai 2		avant				avant						
						t=1min						
						t=2min						
		t=				t=3min						
						t=5min						
						t=10min						
						t=15min						

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, Patrick VEWAERDE, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Ségolène RODIER** intitulée « Etude pilote préliminaire à la comparaison des effets cardio-respiratoires de deux doses de doxapram chez le chien dolichocéphale. » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



P. VERWAERDE

Fait à Toulouse, le 25 janvier 2016
Docteur Patrick VERWAERDE
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Christian VIRENQUE



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU


Régine ANDRE-OBRECHT

Mlle Ségolène RODIER
a été admis(e) sur concours en : 2011
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 26/06/2014
a validé son année d'approfondissement le : 22/10/2015
n'a pas eu aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Toulouse, 2015

NOM : RODIER

Prénom : Ségolène

TITRE : Etude pilote préliminaire à la comparaison des effets cardio-respiratoires de deux doses de doxapram chez le chien dolichocéphale

RESUME : Après un état des lieux des connaissances relatives aux chémoréflexes, notamment le chémoréflexe périphérique, et au doxapram, ce travail s'attache à comparer 2 doses de doxapram, 0.02mg/kg et 2mg/kg. Leurs effets sont comparés expérimentalement sur des chiens dolichocéphales vigiles via la mesure des fréquences respiratoires et cardiaques, des pressions artérielles, des gaz sanguins et de l'ECG sur une période de 15 minutes. Les résultats obtenus sur les 4 chiens étudiés donnent une idée préliminaire des effets cliniquement visibles, des mécanismes en jeu et de la dose la plus judicieuse. Il serait par la suite intéressant de mettre en place un protocole avec davantage de chiens pour avoir des mesures à comparer avec les résultats de chiens brachycéphales qui sont suspectés d'hypoxie chronique, pour voir si le doxapram peut être un indicateur précoce de l'hypoxie chronique.

Mots-clés : doxapram, chémoréflexe, pression artérielle, gaz sanguins, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque

TITLE: Pilot study preliminary to the comparison of the cardio-respiratory effects of two doses of doxapram in the dolichocephalic dog

ABSTRACT: After a review of the literature concerning the chemoreflexes, particularly the peripheral chemoreflex, and the doxapram, this work focuses on the comparison of 2 doses of doxapram, 0.02mg/kg and 2mg/kg. The effects are experimentally compared on dolichocephalic conscious dogs using measures of respiratory rate, cardiac rate, arterial pressures, blood gases and ECG over a period of 15 minutes. The results of the 4 dogs give a preliminary idea of the effects that can be clinically measured, of the occurring mechanisms and the most judicious dose. It would be interesting then to use more dogs to have measures that can be compared with the results of brachycephalic dogs, which are suspect of being in a state of chronic hypoxia, to see if the doxapram could be an early indicator of chronic hypoxia.

Key words: doxapram, chemoreflex, arterial pressure, blood gases, respiratory rate, cardiac rate